

Embryologie du cœur normal

L. Houyel

Connaître les processus de développement aboutissant au cœur normal à quatre cavités est essentiel pour la compréhension des cardiopathies congénitales. La formation du cœur, premier organe fonctionnel de l'embryon, débute dès la 2e semaine de vie intra-utérine, et s'achève 8 semaines plus tard. À 2 mois de grossesse, l'architecture définitive du cœur est donc établie, ce qui souligne la précocité de la constitution des malformations cardiaques. La plaque cardiogénique, précurseur du tube cardiaque primitif, se forme à partir des cellules du mésoderme splanchnique antérieur. Dès ce stade sont prédéterminés les principaux domaines et axes (droite-gauche, antéropostérieur) du cœur définitif. La boucle cardiaque, première manifestation de la latéralisation de l'embryon, intervient à 23 jours de vie intra-utérine, ses perturbations sont à l'origine des cardiopathies les plus complexes. Une série d'étapes aboutit à la septation cardiaque, à la formation des valves auriculoventriculaires et semi-lunaires, au développement du pôle veineux et du pôle artériel du cœur. La découverte en 2001 d'un second champ cardiaque, ajoutant des cellules myocardiques aux deux pôles, artériel et veineux, du tube cardiaque primitif (ou premier champ cardiaque), est une étape fondamentale de la compréhension de l'embryologie cardiaque. Les anomalies de développement du pôle artériel (incluant les cardiopathies conotruncales et la transposition des gros vaisseaux), qui représentent la plus grande part des malformations cardiaques congénitales, sont dues à des perturbations de ce second champ cardiaque. Le développement du système de conduction est intimement lié à la septation cardiaque. La formation du cœur s'achève par le développement du système coronaire. L'avenir passe maintenant par l'analyse des différents gènes qui gouvernent la formation du cœur normal. Un grand nombre sont déjà identifiés, grâce à l'étude de souris mutantes. Néanmoins, l'on sait maintenant que la genèse d'une cardiopathie donnée peut relever de plusieurs mécanismes et surtout de perturbations de plusieurs gènes, agissant en interrelation. De nombreux progrès restent donc à faire pour identifier les séquences génétiques conduisant à l'apparition des diverses anomalies cardiaques, et peut-être pouvoir influer sur le développement du cœur.

Mots clés : Embryologie cardiaque ; Gènes ; Latéralisation ; Second champ cardiaque ; Cardiopathies

Plan

Introduction

Le cœur est le premier organe fonctionnel du fœtus, les premiers battements cardiaques apparaissant dès le début de la 3e semaine de vie intra-utérine. La connaissance de l'embryologie cardiaque, outre l'aspect fascinant que comporte le développement d'un organe aussi complexe que le cœur humain, est extrêmement utile, d'un point de vue pratique, pour comprendre l'anatomie et la physiologie des cardiopathies congénitales. L'étude du développement cardiaque est en pleine évolution. Débutée sur des embryons humains, elle s'est poursuivie par de nombreuses expériences sur des embryons animaux, oiseaux (poulet et caille), drosophile, poissons, et plus récemment la souris, dont le développement cardiaque est très proche de celui de l'homme [1]. À l'étude macroscopique et microscopique, a succédé la biologie moléculaire avec l'usage de marqueurs immunohistochimiques chez l'embryon humain, puis la génétique. Les techniques transgéniques permettent d'obtenir des embryons de souris *knock-out* pour les multiples gènes qui gouvernent les différentes étapes de la morphogenèse cardiaque, constituant ainsi de nombreux modèles de cardiopathies congénitales [2]. C'est ainsi qu'a été découvert en 2001 le second champ cardiaque, étape fondamentale dans la compréhension du développement du cœur [3, 4]. Grâce à l'étude de ces souris mutantes, on commence à démêler l'écheveau complexe des différents gènes intervenant dans le développement du cœur normal. Néanmoins, on sait maintenant que la survenue d'une cardiopathie donnée peut relever de plusieurs mécanismes et surtout de perturbations de plusieurs gènes, situés éventuellement sur plusieurs chromosomes et agissant en interrelation. Enfin, l'étiologie des cardiopathies congénitales reste dans la majorité des cas multifactorielle, les facteurs mécaniques, hémodynamiques et environnementaux représentant une part non négligeable [5]. À l'ère où l'on opère de plus en plus tôt des cardiopathies de plus en plus complexes, ces progrès prennent toute leur importance. Surtout, dans l'avenir, ils pourraient permettre de prévenir certaines malformations en agissant dès le stade embryonnaire.

Au cours de ce chapitre, seront successivement évoqués les premiers stades du développement cardiaque, jusqu'à l'étape fondamentale que représente la formation de la boucle cardiaque ; puis une vue chronologique globale de la morphogenèse cardiaque ; enfin, sera traité en détail le développement de chacun des segments et des zones de transition du cœur.

Stades initiaux du développement cardiaque : formation du tube cardiaque et de la boucle cardiaque. Du 15e au 23e jour de vie intra-utérine

Formation du tube cardiaque primitif

L'ébauche cardiaque n'apparaît qu'au début de la 3e semaine de vie intra-utérine. Pendant les 2 premières semaines, l'embryon ne possède ni cœur ni système circulatoire, les besoins métaboliques étant assurés par simple diffusion.

À la fin de la 2e semaine de vie intra-utérine, l'embryon est constitué de deux populations cellulaires, de chaque côté de la ligne primitive : épiblaste et hypoblaste (Fig. 1). Peu après survient la gastrulation (Fig. 2), où les cellules de l'épiblaste se dirigent vers la ligne primitive et par invagination se différencient en ectoderme, mésoderme et endoderme [7].

Le cœur dérive du mésoderme splanchnique antérieur, à l'intérieur duquel les cellules précardiaques vont se différencier en cellules cardiaques ou cardiomyocytes en réponse à des signaux d'induction venant de l'endoderme, dont le principal est le facteur de transcription BMP4 [8]. Seule une partie du champ cardiaque (du mésoderme) se différencie pour créer

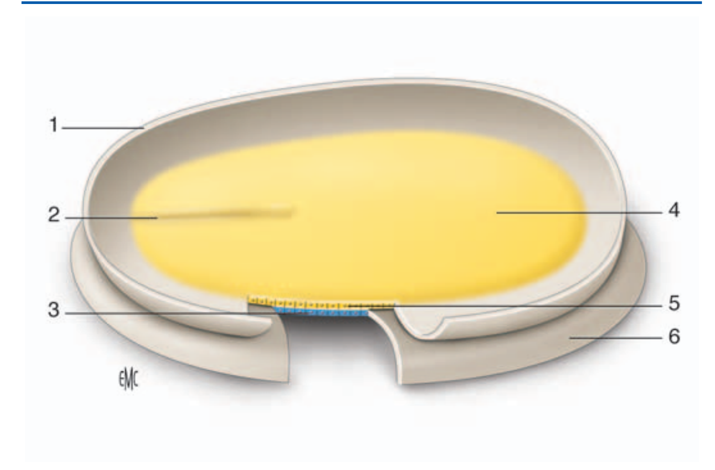


Figure 1. L'embryon à la fin de la 2e semaine de vie intra-utérine (modifié d'après [6]). 1. Bord sectionné de l'amnios ; 2. ligne primitive ; 3. hypoblaste ; 4. espace de la plaque prochordale ; 5. épiblaste ; 6. paroi du lécithocèle.

l'ébauche cardiaque ou aire cardiaque primitive, les autres parties en étant empêchées par des signaux inhibiteurs provenant de la plaque neurale antérieure ou notochorde. Les cellules du mésoderme splanchnique antérieur vont migrer vers la partie céphalique de l'embryon pour former la plaque cardiogénique, en forme de fer à cheval avec deux parties asymétriques réunies par un pont antérieur (croissant cardiaque ou aire cardiaque primitive). La spécification des cardiomyocytes se produit juste avant, ou pendant, la formation de la plaque cardiogénique. En réponse à une inflexion céphalique puis latérale de l'embryon, on assiste à la migration antérieure puis à la fusion des deux parties du croissant cardiaque, aboutissant au tube cardiaque primitif [9] (Fig. 2).

Dès le stade de la plaque cardiogénique, une seconde population cellulaire apparaît, située dans le mésoderme splanchnique, à la partie interne du croissant cardiaque : le second champ cardiaque (Fig. 3). Lors de la formation du tube cardiaque primitif, les cellules du second champ cardiaque migrent vers la ligne médiane et se placent à la partie dorsale du tube cardiaque primitif, dans le mésoderme pharyngé. Lors de la boucle, elles migrent aux deux extrémités, antérieure et postérieure, du tube rectiligne, en réponse à des substances chémoattractives sécrétées par le tube cardiaque primitif (Fig. 3). L'aire cardiaque primitive sert ainsi de charpente pour l'édification des cavités cardiaques à partir du second champ cardiaque, divisé en deux parties contiguës, antérieure et postérieure (l'aire cardiaque antérieure et le mésocarde dorsal) [9].

Les cellules cardiaques, sous l'influence de différents gènes provenant du mésoderme, vont se différencier en plusieurs lignées : myocytes (auriculaires, ventriculaires, tissu de conduction) et cellules de l'endocarde [8]. Ces gènes primordiaux pour le développement cardiaque sont maintenant dénombrés. Il s'agit d'un groupe de cinq facteurs de transcription : Nk2, MEF2, GATA, Tbx et Hand, dont la particularité est d'avoir été conservés à travers l'évolution des espèces animales [10]. Ce réseau génétique ancestral destiné au développement du cœur contrôle le devenir des cellules cardiaques, l'expression des gènes codant pour les protéines (homeobox), et la morphogenèse des structures cardiaques (Tableau 1). Ces gènes s'interrégulent et autorégulent leur expression [10].

Le tube cardiaque primitif est une structure hautement régionalisée, déjà organisée selon des axes antéropostérieur, craniocaudal et droite-gauche [11]. Le tube primitif rectiligne, contrairement à la représentation classique (cinq segments), comporte seulement deux segments, l'un postérieur (oreillette primitive), l'autre antérieur (ventricule primitif), qui ont pu être individualisés histologiquement grâce à l'étude de l'expression des isoformes des chaînes lourdes de la myosine [12]. La différenciation des lignées cellulaires, ou phénotypes, cardiomyogéniques survient très tôt, avant même la formation des cavités

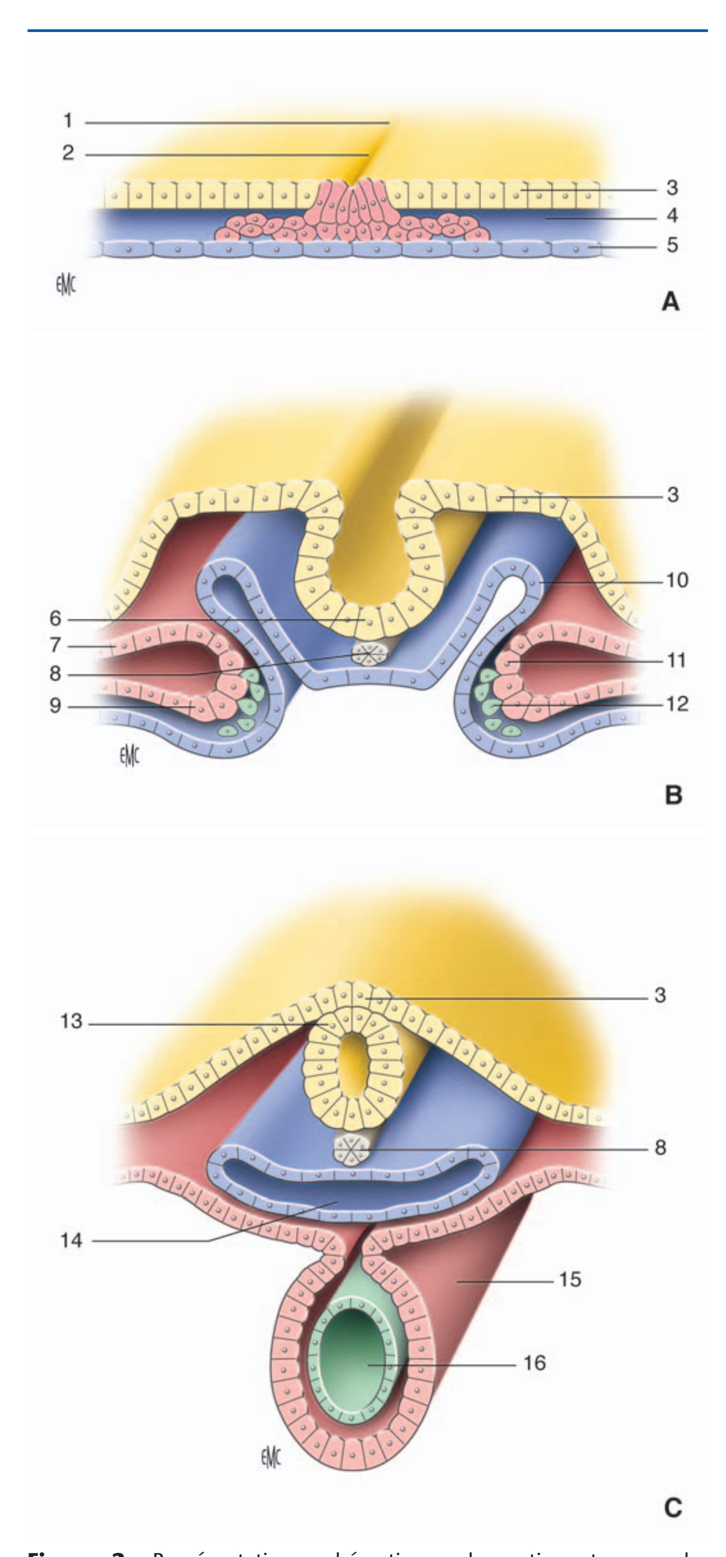


Figure 2. Représentations schématiques de sections transversales d'embryons d'âge différents (modifié d'après [7]). 1. Nœud primitif ; 2. ligne primitive ; 3. ectoderme ; 4. mésoderme ; 5. hypoblaste ; 6. plaque neurale ; 7. mésoderme somatique ; 8. notochorde ; 9. mésoderme splanchnique ; 10. endoderme ; 11. cellules prémyocardiques ; 12. cellules préendocardiques ; 13. tube neural ; 14. intestin primitif ; 15. myocarde ; 16. endocarde. A. Gastrulation (17 jours). B. Formation des ébauches cardiaques (19 jours). C. Formation du tube cardiaque primitif (22 jours).

cardiaques. Elle est déterminée par la position des cardiomyocytes selon un axe antéropostérieur à l'intérieur du mésoderme cardiogénique, probablement établie dès la gastrulation [12]. Les ventricules dérivent des cellules précurseurs antérieures, les oreillettes des cellules postérieures. Ceci a été démontré par les études de transplantation cellulaire chez l'embryon de poulet, le changement de position des cellules selon le gradient craniocaudal pouvant altérer leur phénotype. L'acide rétinoïque, agent tératogène puissant, agit directement sur la régulation des gènes d'expression des homéoprotéines. Son influence sur la morphogenèse cardiaque est double : action sur la vocation du mésoderme à se différencier en lignées cellulaires cardiogéniques au moment de la gastrulation, et à un stade plus tardif, action sur la diversification de ces cellules en lignées antérieure et postérieure. On peut donc considérer que le tube cardiaque primitif n'a pas de segments à proprement parler mais des polarités : antéropostérieure, et aussi dès ce stade, droite-gauche [11]. Le flux laminaire propulsé à travers le tube est déjà formé de deux flux séparés, un droit et un gauche, notion majeure qui conduit à la septation cardiaque [13].

Dès ce stade, des mécanismes régulateurs uniques contrôlent le développement de chaque cavité, conduisant à une approche segmentaire de la morphogenèse cardiaque. Cette modulation génétique extrêmement précise explique la restriction de beaucoup de malformations cardiaques à une région anatomique distincte du cœur [10].

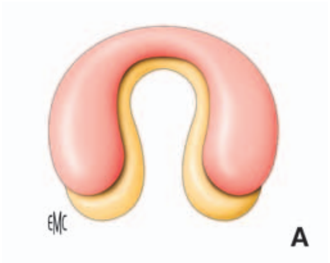
Chaque segment est composé de deux couches cellulaires : interne (endocarde) et externe (myocarde) entre lesquelles se trouve la gelée cardiaque ou matrice extracellulaire (Fig. 2). Dès la formation du tube cardiaque primitif, le mésocarde ventral disparaît et le tube cardiaque primitif n'est plus connecté au mésoderme splanchnique extracardiaque que par le mésocarde dorsal, qui s'étend des arcs pharyngés (futurs arcs aortiques) au sinus veineux (veines omphalomésentériques). Dès la formation de la boucle cardiaque, le mésocarde dorsal disparaît partiellement. Le tube cardiaque primitif est alors connecté à son extrémité craniale, aux arcs pharyngés (pôle artériel) et à son extrémité caudale (pôle veineux), par ce qui reste du mésocarde dorsal, à la paroi postérieure de l'embryon.

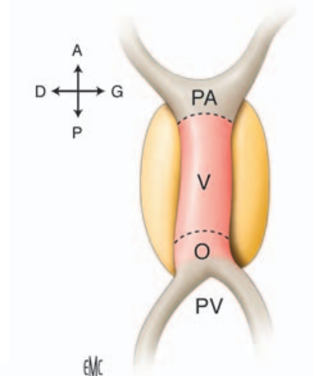
Looping ou formation de la boucle (loop) cardiaque

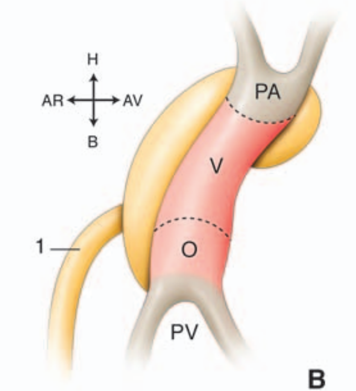
La boucle (*loop*) cardiaque est le phénomène par lequel le tube cardiaque rectiligne et symétrique (du moins extérieurement) se transforme en une structure asymétrique, au 23e jour de vie intra-utérine. Le cœur est ainsi le premier organe de l'embryon à abandonner la symétrie morphologique originelle pour l'asymétrie gauche-droite, ou latéralisation [14]. La *loop* est un mouvement à la fois d'incurvation et de rotation : le tube cardiaque s'infléchit selon une courbe à convexité droite (*D-loop*), initialement en forme de C puis, après la rupture du mésocarde dorsal, en forme de S, amenant le futur ventricule droit en position ventrale et droite, et le futur ventricule gauche en position dorsale et gauche (Fig. 4). Ce mouvement est précédé immédiatement d'un déplacement vers la gauche de l'extrémité caudale de l'embryon appelé *jogging* (Fig. 4). Le terme *cardiac looping* a été introduit par Patten en 1922 [15]. Initialement réservé au stade de *early looping* décrit ci-dessus, il inclut depuis les travaux de Kirby [16] l'ensemble des transformations conduisant à la septation cardiaque (*late looping*, incluant convergence et *wedging*) (Fig. 5).

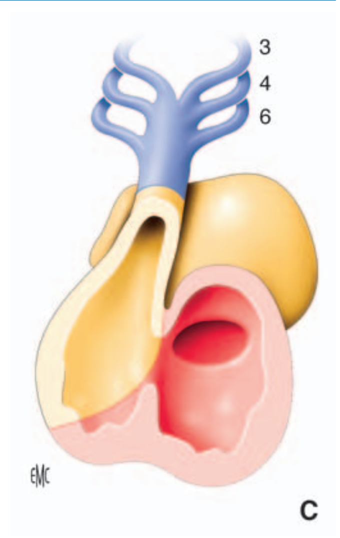
Les mécanismes qui président à ce stade fondamental du développement cardiaque, après avoir fait l'objet de nombreuses interprétations, sont de mieux en mieux connus. Il semble s'agir d'une propriété intrinsèque du cœur, programmée à l'intérieur du myocarde et inaccessible aux influences extrinsèques, du moins à son stade le plus précoce ou *early looping* [11] : la boucle se forme même sur un cœur explanté et même en l'absence de circulation sanguine [17]. Le phénomène est très rapide et il s'agit avant tout d'une déformation, incluant incurvation et rotation [11].

L'hypothèse la plus probable actuellement est celle d'un courant de flux extracellulaire asymétrique provoqué par la rotation de cils vibratiles au niveau d'une zone appelée le nœud primitif chez la souris, le nœud de Hensen chez l'embryon de poulet, l'organisateur de Speeman chez les amphibiens, située à la partie antérieure de la ligne primitive chez l'embryon, avant la gastrulation. Ce nœud primitif possède à sa surface ventrale des centaines de cils vibratiles qui tournent dans le sens des









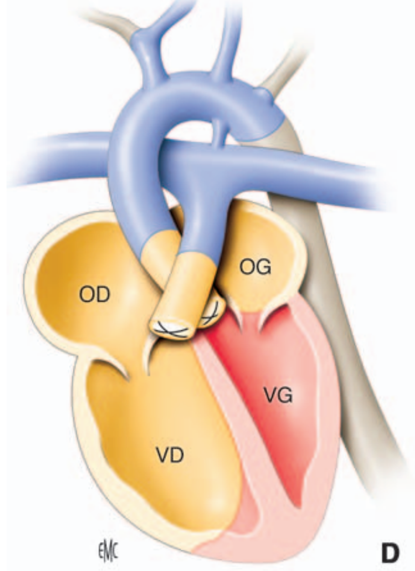


Figure 3. Contribution des premier et second champs cardiaques et des cellules de la crête neurale au développement du cœur normal. O : oreillette ; PA : pôle artériel ; PV : pôle veineux ; V : ventricule ; OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche. En rose : premier champ cardiaque ou aire cardiaque primitive. En orange : second champ cardiaque. En bleu : crête neurale.
A. j15 : stade du croissant cardiaque : le second champ cardiaque est situé en dedans et en avant du premier champ cardiaque.
B. j21 : stade du tube cardiaque primitif : le second champ cardiaque est en arrière du tube cardiaque primitif et commence à migrer vers les extrémités craniale et caudale du tube pour former le ventricule droit, le conotruncus et les oreillettes. A : antérieur ; P : postérieur ; D : droite ; G : gauche ; H ; haut ; B : bas ; AR : arrière ; AV : avant. 1. Mésocarde dorsal.
C. j28 : stade du *early looping* : les cellules de la crête neurale cardiaque migrent à travers les arcs aortiques jusqu'au conotruncus. 3, 4, 6 : 3e, 4e, 6e arcs aortiques.
D. j50 : la septation cardiaque est achevée, aboutissant au cœur normal à quatre cavités.

Tableau 1.
Les gènes primordiaux du développement cardiaque.

Famille	Gènes principaux	Action
NK2 (homeobox)	Nkx2.5	Aire cardiaque primitive
MEF2 (4 gènes)	Mef2c	Activation protéines contractiles
		Aire cardiaque secondaire
GATA (zinc-finger transcription factors) (6 gènes)	GATA-4	Activation protéines contractiles
	GATA-5	Régulation Nkx2.5, Mef2c, Hand
	GATA-6	
Tbx (7 gènes)	Tbx5	Région postérieure du TCP (oreillettes)
		Ventricule gauche
		Voies de conduction
	Tbx20	Ventricules, aire cardiaque secondaire
	Tbx1	Aire cardiaque secondaire
	Tbx2	Voies de conduction
	Tbx3	Voies de conduction
Hand (2 gènes)	Hand 1 (e-hand)	Aire cardiaque primitive
	Hand 2 (d-hand)	Aire cardiaque secondaire

aiguilles d'une montre, cette rotation entraînant un courant de flux extracellulaire asymétrique, dirigé vers la gauche [18]. Chez la souris, une mutation du gène *LRD* (*left-right dynein*) résulte en une immobilité de ces cils avec dans environ 50 % des cas une inversion de l'axe droite-gauche de l'embryon et une randomisation du situs (hétérotaxie). Or, si chez ces souris homozygotes iv/iv (inversus viscerum) l'on introduit artificiellement un courant de flux, dirigé vers la gauche ou vers la droite, on obtient à nouveau un phénotype déterminé, *D*- ou *L-loop* [18]. Chez l'homme, une mutation au niveau du gène codant pour la chaîne lourde de la dynéine *DNAH5* entraîne la maladie des cils immobiles ou dyskinésie ciliaire primitive, associée chez 50 % des individus à un situs inversus, constituant alors le syndrome de Kartagener [19]. Ce gène est l'équivalent humain du gène murin *LRD*. Le courant de flux extracellulaire asymétrique débute dès le stade présomitique, avant l'expression asymétrique des gènes de latéralisation (*nodal, lefty, Pitx2*) [18]. Le sens de la *loop* ne peut donc être déterminé par les gènes de latéralisation. C'est au contraire l'appareil ciliaire du nœud primitif, par le courant de flux qu'il entraîne, qui pourrait initier l'expression de ces gènes, permettant d'établir l'organisation asymétrique du corps de tous les vertébrés [20].

Déterminisme droite-gauche

Le déterminisme droite-gauche de l'embryon comporte trois étapes et débute bien avant l'organogenèse [11]. De nombreux gènes de latéralité interviennent à chacune de ces étapes, codant pour la droite et la gauche dès le nœud primitif et même probablement avant.

La première étape de la latéralisation intervient avant le développement du cœur et détermine l'axe droite-gauche de l'embryon. L'aspect moléculaire le plus précoce du déterminisme droite-gauche est l'expression du gène *nodal*, membre de la superfamille des *transforming growth factor-β* (TGF-β), dans la partie gauche du nœud primitif. Cette expression est régulée par les gènes *activin, sonic hedgehog (shh), Notch*. En amont interviennent les mouvements ciliaires du nœud primitif, mais

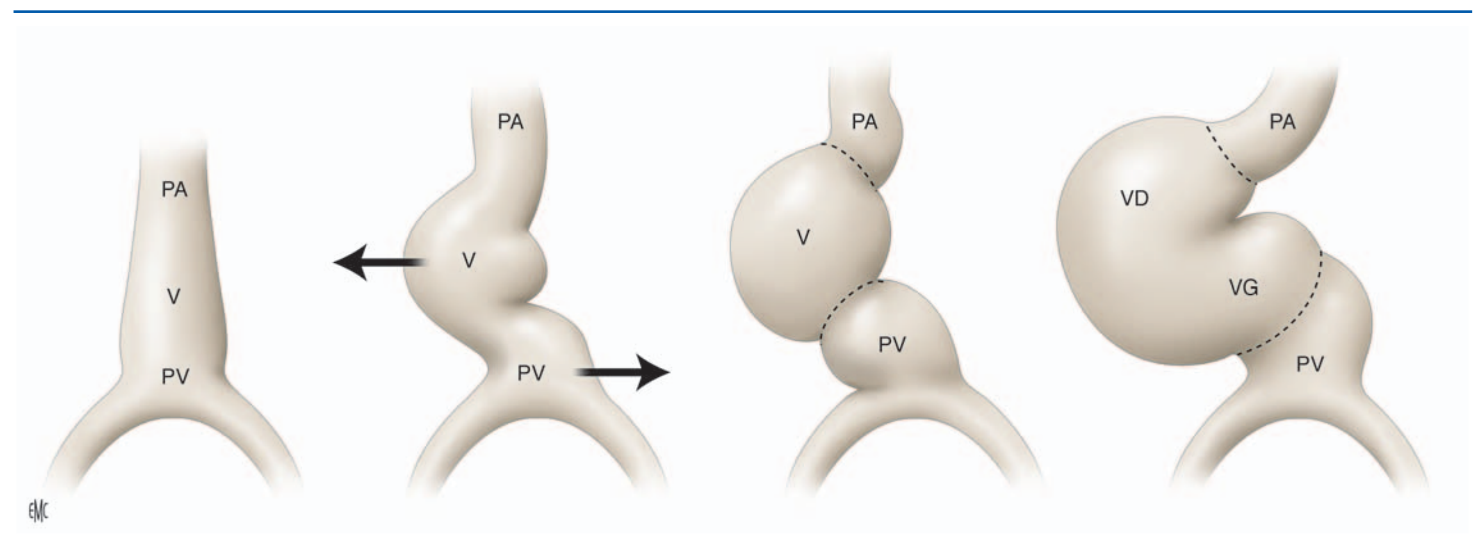


Figure 4. Formation de la boucle cardiaque à partir du tube primitif rectiligne (modifié d'après [14]). PA : pôle artériel ; PV : pôle veineux ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; V : ventricule.

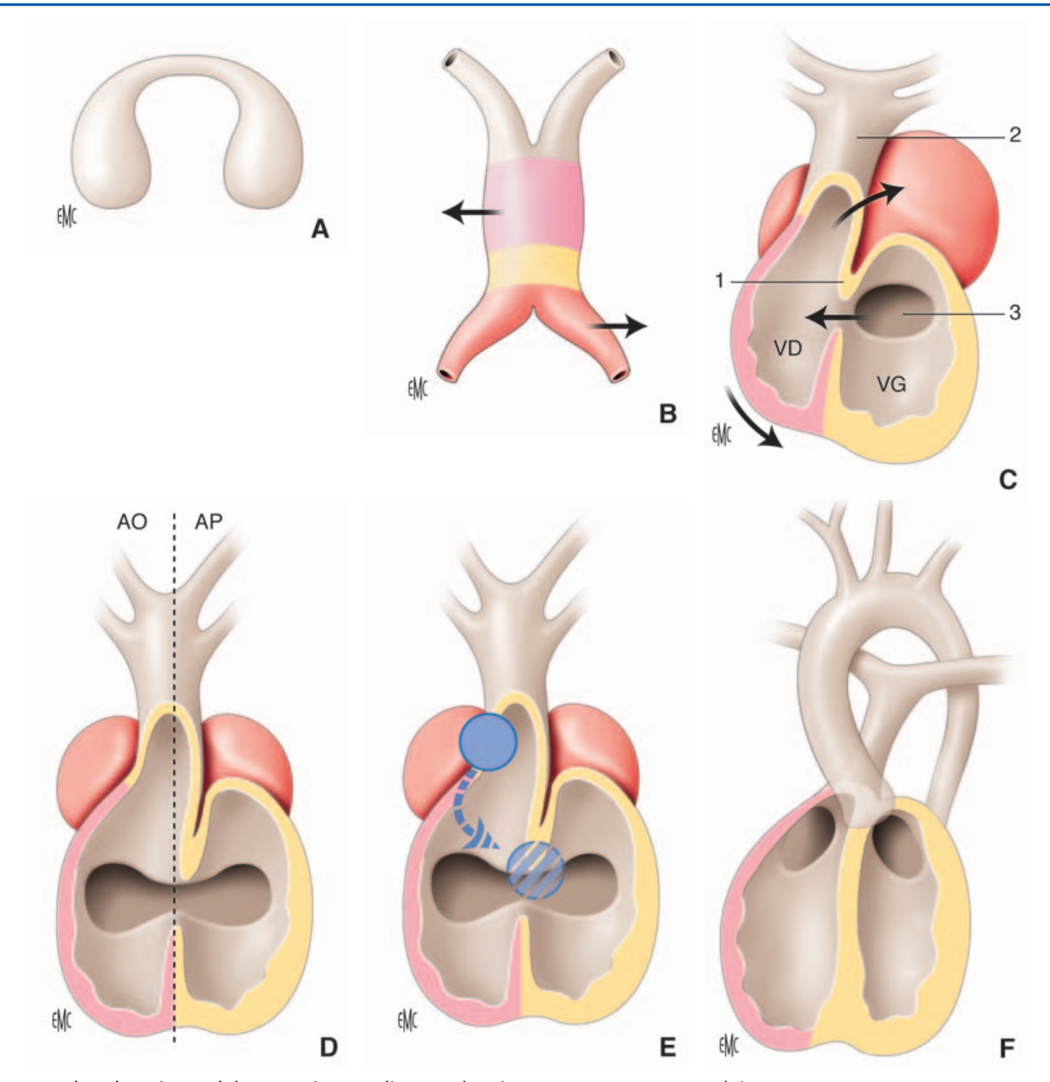


Figure 5. Les différents stades aboutissant à la septation cardiaque : *looping*, convergence et *wedging*.
A. Croissant cardiaque.
B. Tube cardiaque rectiligne.
C. *Early looping*. VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche. 1. Courbure interne ; 2. conotruncus ; 3. canal atrioventriculaire.
D. Convergence. AO : aorte ; AP : artère pulmonaire.
E. *Wedging*.
F. Septation.

d'autres signaux interviennent sûrement avant ce stade, qui pourraient être des courants de flux ioniques [21].

La deuxième étape est le maintien de l'expression asymétrique de *nodal* et le relais de l'information positionnelle droite-gauche aux tissus en développement, dont le cœur, grâce à plusieurs gènes : *lefty 1* et *2*, *Zic 3*, *CFC1* (équivalent humain du gène *cryptic* chez la souris). L'absence de ces gènes chez l'embryon de souris conduit à un syndrome d'hétérotaxie. Une fois établie, l'expression de *nodal* dans le nœud primitif active l'expression de *nodal* dans la partie gauche de la plaque cardiogénique. Des gènes répresseurs empêchent l'expression de *nodal* dans la partie droite du nœud primitif et de la plaque cardiogénique.

Enfin, la dernière étape est la traduction de l'information positionnelle droite-gauche en asymétrie anatomique, dont le principal vecteur est le gène *Pitx2* et ses trois isoformes a, b et c. Le gène *Pitx2* et son isoforme *Pitx2c* restent exprimés dans la partie gauche du cœur après la *loop*, leur expression étant maintenue par *Nkx2.5* [11], ce qui suffit à établir l'identité droite-gauche du cœur [22]. Chez la souris, les mutations résultant en l'absence d'expression de *Pitx2c* entraînent un cortège de malformations connues sous le nom d'« isomérisme droit ». À l'inverse, les mutations entraînant une expression bilatérale de *Pitx2c* entraînent un « isomérisme gauche ». Le gène *Pitx2c* intervient donc dans la genèse de très nombreuses malformations cardiaques, notamment les syndromes d'hétérotaxie [11].

■ Chronologie globale du développement cardiaque

Du début de la 4e à la fin de la 8e semaine de vie intra-utérine (soit 6 à 10 semaines d'aménorrhée, SA), le cœur va acquérir sa morphologie définitive. Les modifications qui pourront se produire par la suite ne seront que le fruit du retentissement hémodynamique d'une anomalie présente dès la morphogenèse cardiaque (hypoplasie d'un des ventricules par exemple).

Du point de vue chronologique, la détermination de l'âge de l'embryon humain a donné lieu à plusieurs classifications. Une des plus utilisées est celle de Streeter [23] à partir d'embryons humains de divers âges réunis à l'institut Carnegie de Washington. Les stades de développement sont nommés « horizons », chaque horizon, indiqué en chiffres romains, représentant un intervalle de temps de 2 jours. Par exemple, l'horizon XI s'étend du 22e au 24e jour de vie intra-utérine. Les stades de Carnegie sont légèrement différents (Tableau 2). On peut aussi se baser sur la taille de l'embryon en millimètres (à partir du 2e mois) ou sur le nombre de somites (pendant le 1er mois). On a toutefois tendance actuellement à simplifier en utilisant plutôt les « jours de vie intra-utérine » qui font référence à l'âge de l'embryon et donc aux semaines de grossesse, et non aux semaines d'aménorrhée (SA) utilisées en matière de fœtologie et d'obstétrique.

Tableau 2.
Correspondance entre l'âge de l'embryon et les horizons de Streeter, le nombre de somites, la longueur en millimètres, les stades de Carnegie.

Âge en jours	Horizons de Streeter	Nombre de somites	Stades de Carnegie	Longueur (mm)
20		1-4		2-3
21		4-7		
22	XI	7-10		3-3,5
23	XI	10-13		
24	XII	13-17		3-4,5
25	XII	17-20		
26	XIII	20-23		3,5-5
27	XIII	23-26		
28	XIV	26-29		4-6
30	XIV	34-35		
31-35	XV-XVI		14	7-10
35-38	XVII-XVIII		15	9-14
39-42			16	
42-44			17	13-22
45-48			18	
49-56			19	21-31
56-60			20	

Quatrième semaine

Du 23e au 28e jour de vie intra-utérine, une fois la boucle formée, les principaux stades du développement cardiaque sont les suivants [24] :

- début du développement des ventricules droit et gauche ;
- début de la circulation sanguine, qui à ce stade se fait « en série » et non pas « en parallèle » comme dans le cœur définitif, car la septation cardiaque n'est pas achevée et le canal atrioventriculaire fait communiquer uniquement la partie gauche de l'oreillette commune avec le futur ventricule gauche ;
- début de la septation cardiaque ;
- début de la formation des veines systémiques ;
- début de la formation des arcs aortiques.

À ce stade, la voie d'éjection (conotruncus) est située entièrement au-dessus du futur ventricule droit. L'oreillette commune s'ouvre uniquement dans le futur ventricule gauche. La voie d'éjection est située à droite de la voie d'admission et représente le bord droit du cœur, comme dans la juxtaposition gauche des auricules. La pointe du cœur est à droite (dextrocardie). Un arrêt du développement à ce stade aura donc pour conséquences des anomalies graves (ventricule unique, atrésie tricuspide, ventricule droit à double issue avec anomalies des valves auriculoventriculaires), auxquelles dextrocardie et juxtaposition des auricules sont souvent associées.

Cinquième semaine

Du 29e au 35e jour de vie, surviennent [24] :

- la poursuite du développement ventriculaire, et de la septation interventriculaire ;
- la différenciation des valves auriculoventriculaires et le début du cloisonnement inter-auriculo-ventriculaire ;
- l'absorption du conus sous-aortique ou *wedging*, les gros vaisseaux trouvant alors leurs rapports définitifs entre eux et avec les valves auriculoventriculaires ;
- la séparation de l'aorte et de l'artère pulmonaire ;
- les arcs aortiques continuent leur maturation.

Durant cette période, le ventricule droit et la partie droite de l'oreillette commune communiquent par l'intermédiaire de la valve tricuspide ; la pointe du cœur est à gauche (lévocardie, situation normale). La circulation est maintenant totalement « en parallèle ». La septation cardiaque est presque achevée, le foramen interventriculaire reste néanmoins patent.

Sixième et septième semaines

Elles voient essentiellement la fin de la septation ventriculaire, et celle du développement des arcs aortiques [24]. Le dernier stade du développement cardiaque est la formation des vaisseaux coronaires. Ces différentes étapes sont résumées dans le Tableau 3.

■ Après la boucle : développement des différents segments et des zones de transition

La nouveauté essentielle depuis 1998 dans le domaine de l'embryologie cardiaque, outre le décryptage d'une partie des gènes gouvernant le développement du cœur, réside en la découverte que le cœur ne se forme pas uniquement à partir des cellules myocardiques du tube cardiaque primitif, c'est-à-dire de l'aire cardiaque primitive. L'aire cardiaque primitive ne sert que de charpente pour la construction finale du cœur à partir de plusieurs sources extracardiaques, dont la contribution est essentielle à la formation du cœur définitif [9], notamment le

Tableau 3.
Chronologie du développement cardiaque.

Date	Principaux événements	Malformations possibles
18 jours	Croissant cardiaque	
20 jours	Formation du tube cardiaque primitif	Cardia bifida
	Sac aortique	
23 jours	Formation de la boucle cardiaque	Dextrocardie
	Premiers battements cardiaques	
	Arcs aortiques 1 et 2	
Fin de la 4e semaine	Individualisation de la voie d'éjection	
	Développement de la corne droite du sinus veineux	
	Apparition de la veine pulmonaire primitive	
	Arcs aortiques 2 et 3	
5e semaine	Élongation de la voie d'éjection	Atrésie tricuspide
	Formation des bourgeons endocardiques	Ventricule unique
	j35 : apparition de l'entonnoir tricuspidien	
	Arcs aortiques 4 et 6 (artère pulmonaire)	
	Début de la formation des voies de conduction	
6e semaine	Développement du SIA primitif	Oreillette unique
	Convergence	
	Début de la septation de la voie d'éjection	
	Apparition de l'orifice inférieur de la tricuspide	
	Apparition des premières ébauches coronaires	
7e semaine	Apparition de l'ostium secundum	Cardiopathies conotruncales
	Wedging (45-49 jours)	TGV
	Fermeture du foramen interatrial primitif (j49)	CAV
	Formation des valves AV et semi-lunaires	
	Connexion des veines coronaires au sinus coronaire	
8e semaine	Apparition du septum secundum	Maladie d'Ebstein
	Muscularisation	CIV membraneuse
	Délamination des valves AV	
	Fin de la septation cardiaque	
9e semaine	Connexion des artères coronaires à l'aorte	Anomalies coronaires
10e semaine et après	Disparition du myocarde des feuillets valvulaires par apoptose	
	Compaction du myocarde	

SIA : septum interauriculaire ; valves AV : valves auriculoventriculaires ; TGV : transposition des gros vaisseaux ; CAV : canal atrioventriculaire ; CIV : communication interventriculaire.

second champ cardiaque découvert en 2001 [3, 4]. Sans cet apport cellulaire d'origine extracardiaque, l'embryon meurt par défaut de formation du cœur [25]. Ces sources extracardiaques sont au nombre de quatre :

- l'aire cardiaque antérieure et le mésocarde dorsal : dérivés du second champ cardiaque ;
- les cellules de la crête neurale ;
- l'organe proépicardique.

Le tube cardiaque primitif ne comporte pas d'emblée tous les composants du cœur définitif à quatre cavités, mais seulement deux : oreillette primitive et ventricule primitif. Après la boucle, le cœur continue de croître à ses deux extrémités, veineuse et artérielle, par addition de myocarde provenant des sources extracardiaques, notamment l'aire cardiaque antérieure au pôle artériel, et le mésocarde dorsal au pôle veineux, tous deux dérivés du second champ cardiaque. À ces deux sources de cellules myocardiques s'ajoutent les cellules de la crête neurale et les cellules de l'épicarde (Tableau 4).

Tableau 4.
Origine des cellules myocardiques et leur devenir.

Populations cellulaires	Segments concernés
Aire cardiaque primitive	Ventricule gauche
	Oreillette gauche
Aire cardiaque antérieure	Ventricule droit
	Conotruncus
	Cellules musculaires lisses des gros vaisseaux
Cellules de la crête neurale	Arcs aortiques
Mésocarde dorsal	Septum atrioventriculaire
	Veines pulmonaires
Épicarde	Coronaires

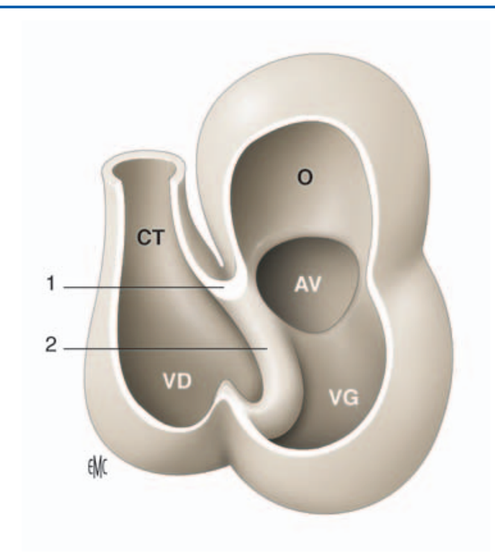


Figure 6. Stade du *early looping* : localisation de l'anneau primitif (modifié d'après [26]). AV : jonction auriculoventriculaire ; CT : conotruncus ; O : oreillette primitive ; VG : futur ventricule gauche ; VD : futur ventricule droit. 1. Courbure interne ; 2. anneau primitif.

Contributions extracardiaques

Aire cardiaque antérieure

Découverte en 2001 [3, 4] l'aire cardiaque antérieure est située dans le mésoderme pharyngé antérieur, au niveau de la courbure interne, entre segment d'éjection et segment d'admission (Fig. 6). Elle fait partie du second champ cardiaque situé à la partie postérieure du tube cardiaque primitif [27] qui participe non seulement à la formation du pôle artériel mais aussi à celle du pôle veineux [28]. L'aire cardiaque antérieure a deux fonctions : ajouter des cardiomyocytes au niveau du ventricule droit et du conotruncus, et, plus tardivement, ajouter des cellules musculaires lisses au niveau de la partie initiale des deux gros vaisseaux [29].

Mésocarde dorsal

Dérivé également du second champ cardiaque, le mésocarde dorsal relie la partie postérieure du tube cardiaque primitif (le futur segment auriculaire) à la paroi postérieure du thorax de l'embryon. Il se situe donc au niveau du sinus veineux. Ses deux rôles majeurs sont de participer à la septation auriculaire par l'intermédiaire d'un de ses dérivés, l'épine vestibulaire, et de servir de tunnel pour amener l'ébauche des veines pulmonaires au contact de la partie gauche de l'oreillette commune.

Cellules de la crête neurale

Les cellules de la portion cardiaque de la crête neurale, située à la partie dorsale du tube neural, migrent vers le pôle artériel et le pôle veineux du cœur en passant par les arcs pharyngés. Le rôle de la crête neurale dans la morphogenèse cardiaque a été prouvé pour la première fois en 1975 par l'étude des chimères caille-poulet [30]. Les expériences d'ablation de la crête neurale initialement réalisées chez l'embryon de poulet [16] aboutissent à un ensemble de malformations du cœur et des gros vaisseaux appelé « cardiopathies conotruncales », dont la nature diffère selon l'étendue de l'ablation. L'ablation totale de la crête neurale cardiaque aboutit presque toujours à la persistance d'un tronc artériel commun (TAC). L'ablation partielle produit des défauts d'alignement au niveau du conus (le septum conal étant mal aligné avec le septum interventriculaire, ce qui entraîne une communication interventriculaire [CIV] conoventriculaire obligatoire située entre les deux branches, antérieure et postérieure, de la bande septale) : ventricule droit à double issue (VDDI), tétralogie de Fallot ou atrésie pulmonaire à septum ouvert (APSO), interruption de l'arche aortique (IAA), CIV par malalignement [16]. À ces malformations s'associent de façon variable des anomalies des arcs aortiques. Enfin, peuvent coexister des anomalies du segment d'admission (*inflow tract*) causées par des modifications dans l'alignement auriculoventriculaire et une anomalie de développement au niveau de la tricuspide : atrésie, sténose ou *straddling* de la tricuspide, ventricule gauche à double entrée. Dans ce contexte, ces dernières anomalies sont toujours associées aux anomalies de la voie d'éjection. Les cellules de la crête neurale cardiaque, après avoir colonisé les bourgeons endocardiques de la voie d'éjection, disparaissent par apoptose, jouant ainsi un rôle majeur dans la muscularisation ou invasion du mésenchyme par les cellules myocardiques de la courbure interne [25]. Ces données ont été confirmées chez les souris transgéniques [31].

Cellules épicardiques

L'épicarde ne dérive pas du myocarde primitif mais d'un précurseur extracardiaque, l'organe proépicardique [32]. Comme le mésocarde dorsal, l'organe proépicardique est situé près du sinus veineux, mais constitue une structure distincte. Il donne naissance à l'épicarde, qui se propage de la surface postérieure des ventricules à leur paroi latérale puis antérieure, et aux cellules endothéliales et musculaires lisses des artères coronaires.

Spécification des segments cardiaques

Le tube cardiaque primitif est organisé essentiellement selon un axe antéropostérieur, mais aussi droite-gauche [9, 11]. Plusieurs gènes gouvernent cette différenciation antéropostérieure (MHC), et la latéralisation droite-gauche (*nodal*, *Pitx2*). D'autres, initialement exprimés dans tout le tube primitif, verront leur activité restreinte ou supprimée avec la différenciation segmentaire. Le tube cardiaque primitif (premier champ cardiaque ou aire cardiaque primitive) donne naissance au ventricule gauche, à la zone trabéculée (apex) du ventricule droit, et à une partie des oreillettes [27, 33]. Immédiatement après la *loop*, le cœur est composé d'un segment d'admission ou pôle veineux (*inflow tract*) comportant l'oreillette primitive reliée par le canal atrioventriculaire au futur ventricule gauche, et d'un segment d'éjection ou pôle artériel (*outflow tract*) comportant le futur ventricule droit et très vite, après addition de cellules de l'aire cardiaque antérieure, le conotruncus (Fig. 5). Ces deux segments, initialement distants l'un de l'autre (pôle veineux caudal, pôle artériel cranial) et rapprochés par le phénomène de la *loop*, sont séparés à la partie supérieure du cœur par la courbure interne cardiaque ou petite courbure (*inner curvature*), zone d'importance majeure pour le développement des voies d'éjection mais aussi des valves auriculoventriculaires, créée donc par le phénomène de la *loop* et où se situe l'aire cardiaque antérieure [26]. À la partie inférieure du massif ventriculaire se situe la courbure externe ou grande courbure (*outer curvature*) à partir de laquelle se développe la zone trabéculée des ventricules [34]. La *primary fold* (anneau primitif) est un repli myocardique en forme d'anneau séparant le futur ventricule gauche de la zone trabéculée du ventricule droit, rejoignant à sa partie supérieure la courbure interne, et formant à sa partie inférieure le septum interventriculaire primitif (Fig. 6).

Zones de transition

Elles sont au nombre de quatre [25] :

- le sinus veineux (entre les veines systémiques et l'oreillette primitive) ;
- l'anneau primitif ou *primary fold* (entre les deux ébauches ventriculaires) ;
- les bourgeons endocardiques du canal atrioventriculaire (entre oreillette commune et futur ventricule gauche) ;
- les bourgeons endocardiques du conotruncus (entre ébauche du ventricule droit et conotruncus).

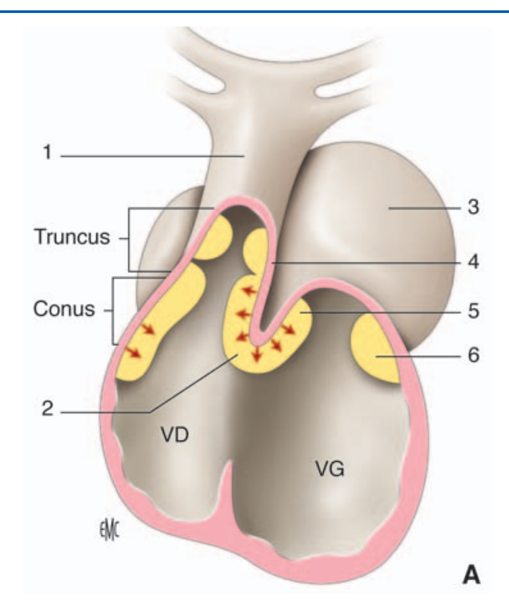
Les bourgeons endocardiques et la *primary fold* sont en contact direct avec la courbure interne, ce qui souligne le rôle majeur de cette dernière dans la morphogenèse cardiaque. Immédiatement après la *loop,* la gelée cardiaque disparaît, sauf au niveau de deux des zones de transition : le conotruncus et le canal atrioventriculaire [1]. En réponse à des signaux provenant du myocarde, les cellules endocardiques bordant la gelée cardiaque se transforment en mésenchyme en colonisant la matrice extracellulaire [9]. Les bourgeons endocardiques ainsi formés ont un triple rôle : diviser le segment d'admission en gauche et droite, former les feuillets valvulaires (valves atrioventriculaires et semi-lunaires), induire la muscularisation (*myocardialization*) conduisant au *wedging*, qui achève la septation du conotruncus et du canal atrioventriculaire. Le sinus veineux et la *primary fold*, outre leur rôle dans la septation cardiaque, participent à la formation des tissus de conduction.

■ Septation

Le terme septation ne recouvre pas seulement la formation du septum interventriculaire, mais tout le processus du *looping*, du *wedging* et du remodelage de la petite courbure aboutissant aux positions normales des valves auriculoventriculaires et artérielles, et à la formation de la jonction auriculoventriculaire droite comme à celle de la voie d'éjection du ventricule gauche.

Looping, convergence et wedging (Fig. 5)

Immédiatement après la boucle (stade du *early looping*), le segment d'admission est entièrement relié au futur ventricule gauche, le segment d'éjection (encore rudimentaire) est entièrement relié au futur ventricule droit. À ce stade, le ventricule droit n'a donc pas de segment d'admission et le ventricule gauche ne possède pas de voie d'éjection. Une série de déplacements se produit alors : le conotruncus se déplace vers la gauche, le canal atrioventriculaire, par développement de la jonction atrioventriculaire droite, vers la droite, et le septum interventriculaire, par la croissance plus rapide du ventricule droit (due à l'adjonction de myocarde par l'aire cardiaque antérieure), vers la gauche. Cette série de mouvements aboutit au stade de convergence, où le conotruncus, le canal atrioventriculaire, et le septum interventriculaire primitif sont alignés selon un même plan sagittal [16]. Cette étape, où le conotruncus est encore entièrement situé au-dessus du ventricule droit, est absolument nécessaire au remodelage de la courbure interne qui aboutit à la dernière étape, le *wedging*. Le *wedging* se définit comme l'encastrement de la valve aortique qui, par un mouvement de rotation dans le sens antihoraire en arrière de l'origine



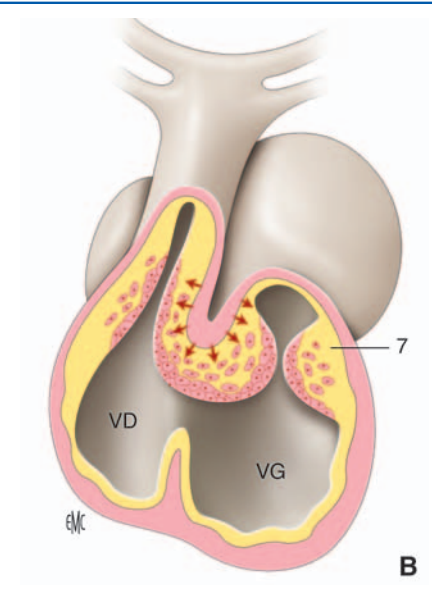


Figure 7. La muscularisation : remodelage de la courbure interne (modifié d'après [35]). VG : ventricule gauche ; VD : ventricule droit. 1. Sac aortique ; 2. bourgeon endocardique sinistroventral du conus ; 3. oreillette ; 4. courbure interne ; 5. bourgeon endocardique antérosupérieur du canal atrioventriculaire ; 6. bourgeon endocardique postéro-inférieur du canal atrioventriculaire ; 7. canal atrioventriculaire.
A. Positions relatives des bourgeons endocardiques du conus, du truncus et du canal atrioventriculaire et leurs rapports avec le myocarde de la courbure interne. La fusion du bourgeon sinistroventral du conus et du bourgeon antérosupérieur du canal atrioventriculaire recouvre entièrement le myocarde de la courbure interne, qui va disparaître pour permettre l'alignement des différents septa (flèches).
B. Les cellules myocardiques de la courbure interne envahissent (flèches) le mésenchyme des bourgeons endocardiques bordant la courbure interne (muscularisation).

du tronc pulmonaire, vient se nicher entre la tricuspide et la mitrale [29]. Le *wedging* se produit en même temps que la formation des septa conal et aortopulmonaire et constitue le dernier stade de la septation cardiaque. Une grande partie des cardiopathies congénitales, notamment les anomalies conotruncales, sont dues à des défauts de convergence et de *wedging* [16]. L'action des cellules de la crête neurale cardiaque, qui permet à l'aire cardiaque antérieure d'ajouter des cellules myocardiques au niveau de la voie d'éjection, est essentielle. L'élongation de la voie d'éjection par ce phénomène permet le mouvement de rotation au niveau du conus aboutissant au *wedging*. Un défaut à ce niveau entraîne un défaut de septation au niveau du conus et un malalignement de la voie d'éjection, aboutissant aux cardiopathies conotruncales (tétralogie de Fallot, APSO, et surtout VDDI dû à une insuffisance de *wedging*) [29]. Le phénomène histologique conduisant au *wedging* est appelé muscularisation (*myocardialization*) : les cellules myocardiques de la courbure interne envahissent le mésenchyme des bourgeons endocardiques atrioventriculaire supérieur et conal gauche, remplaçant les cellules de la crête neurale qui disparaissent du mésenchyme par apoptose [35] (Fig. 7). La partie postérieure du conus et la partie antérieure du canal atrioventriculaire fusionnent, aboutissant à la continuité mitro-aortique. La fusion des bourgeons endocardiques du conotruncus aboutit à la formation d'un septum musculaire, le septum conal. La muscularisation permet d'expliquer :

- pourquoi le septum conal et le conus sous-pulmonaire (encore appelé crête supraventriculaire) deviennent des structures musculaires ;
- pourquoi la boucle cardiaque est considérée comme complète lorsque le conus (voie d'éjection) est amené au contact direct du canal atrioventriculaire (*inlet* ou chambre d'admission) par le phénomène de *wedging* ;
- pourquoi le stade de convergence, ou alignement, est nécessaire à l'établissement de la continuité mitro-aortique et de la voie d'éjection du ventricule gauche ;
- comment se produit l'alignement des septa aortopulmonaire, conal et ventriculaire [35].

Septation auriculaire

Le développement du septum interauriculaire est un phénomène complexe, impliquant des éléments du tube cardiaque primitif, mais aussi une structure extracardiaque, le mésocarde dorsal, dérivé de la partie postérieure du second champ cardiaque [36]. Il se produit en même temps que l'ensemble de la septation cardiaque, entre 5 et 8 semaines de vie intra-utérine. Sur le plan moléculaire, chacun des composants de l'oreillette primitive possède deux domaines de transcription, droit et gauche, prédéterminés [37]. L'un des gènes de latéralisation les plus connus, le gène *Pitx2*, exprimé dans la partie gauche de l'embryon, est également exprimé dans la partie gauche de l'oreillette commune, y compris dans le septum interauriculaire primitif [38].

Le tube cardiaque primitif est une structure hautement régionalisée comportant deux segments, l'un postérieur (oreillette primitive), l'autre antérieur (ventricule primitif). Dès la formation du tube cardiaque primitif, le mésocarde ventral disparaît et le tube cardiaque primitif n'est plus connecté à la paroi dorsale de l'embryon que par le mésocarde dorsal, qui s'étend des arcs pharyngés (futurs arcs aortiques) au sinus veineux (veines omphalomésentériques). Le mésocarde dorsal est constitué de mésoderme splanchnique appartenant au second champ cardiaque. Dès la formation de la boucle cardiaque au 23e jour de vie intra-utérine, le mésocarde dorsal disparaît partiellement. Le tube cardiaque primitif est alors connecté à son extrémité craniale (pôle artériel), aux arcs pharyngés et à son extrémité caudale (pôle veineux), à la paroi dorsale de l'embryon par ce qui reste du mésocarde dorsal [39].

La latéralisation de l'oreillette primitive débute vers 22 jours de vie intra-utérine. Le sinus veineux drainant les veines systémiques de l'embryon commence à migrer vers la droite, en raison d'une croissance nettement plus rapide de la partie droite de l'oreillette primitive [40]. La jonction sino-auriculaire devient identifiable vers 26 jours de vie intra-utérine, la protrusion du foramen sino-auriculaire générant les valves droite et gauche du sinus veineux (Fig. 8).

Éléments constitutifs du segment auriculaire

Au début de la 5e semaine de vie intra-utérine, à la partie médiane du toit de l'oreillette primitive, se développe le septum interauriculaire primitif, en forme de croissant avec deux extrémités postérieure et antérieure (Fig. 9). À la partie postérieure de l'oreillette primitive, immédiatement au-dessous du septum interauriculaire primitif et au-dessus du bourgeon

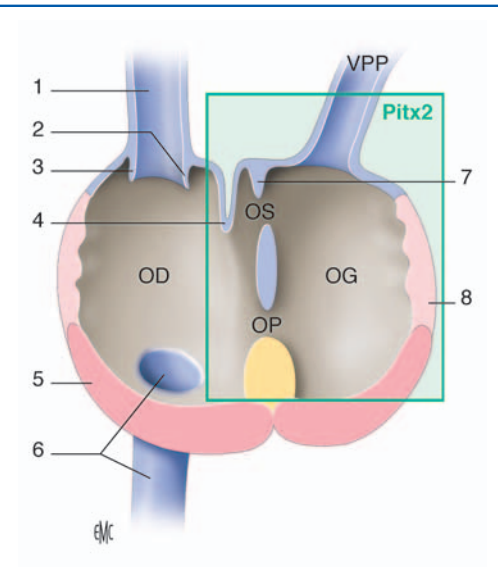


Figure 8. Les quatre composants de l'oreillette primitive (coupe frontale) comportant chacun un domaine droit et gauche (identifié par le gène *Pitx2*, zone verte) (modifié d'après [37]). En bleu : sinus veineux. En rose clair : oreillette primitive et auricules. En rose foncé : bourgeons endocardiques du canal atrioventriculaire. En jaune : mésocarde dorsal. OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; OS : ostium secundum ; OP : ostium primum. 1. Sinus veineux ; 2. valve gauche du sinus veineux ; 3. valve droite du sinus veineux ; 4. septum secundum ; 5. bourgeons endocardiques ; 6. veine cave inférieure ; 7. septum primum ; 8. oreillette primitive et auricules.

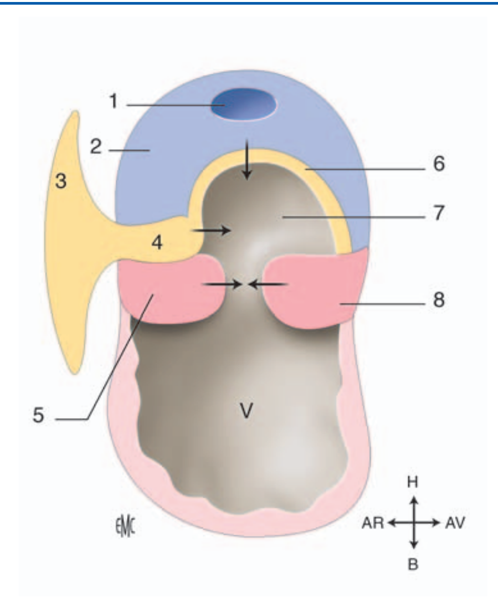


Figure 9. Mécanisme de la septation auriculaire : coupe sagittale montrant les mouvements des différents composants du septum interauriculaire aboutissant à la fermeture du foramen interauriculaire primitif ou ostium primum (flèches) (modifié d'après [22]). En bleu : septum primum. En rose : bourgeons endocardiques du canal atrioventriculaire. En jaune : mésocarde dorsal. V : ventricule ; H : haut ; B : bas ; AR : arrière ; AV : avant. 1. Ostium secundum ; 2. septum primum ; 3. mésocarde dorsal ; 4. épine vestibulaire ; 5. bourgeon postéro-inférieur du canal atrioventriculaire ; 6. capsule mésenchymateuse ; 7. ostium primum (foramen interauriculaire primitif) ; 8. bourgeon antérosupérieur du canal atrioventriculaire.

endocardique postéro-inférieur du canal atrioventriculaire, se situe le mésocarde dorsal, encore appelé « protrusion mésenchymateuse dorsale » [39] ou « épine vestibulaire » [41]. Le facteur de transcription Islet 1 (Isl1), marqueur du second champ cardiaque chez l'embryon de souris, est exprimé par l'épine vestibulaire, qui dérive donc, comme l'aire cardiaque antérieure, du second champ cardiaque [36]. À travers cette structure mésenchymateuse apparaît un cordon de cellules endothéliales qui vont former la veine pulmonaire primitive, reliant l'ébauche pulmonaire à l'oreillette primitive. La veine pulmonaire primitive, bien qu'apparaissant à travers le mésocarde dorsal à la partie médiane de l'oreillette primitive, appartient d'emblée à la future oreillette gauche, ainsi qu'en témoigne l'expression à ce niveau des gènes de latéralisation gauches *Pitx2* et *CK-B* [39].

La partie libre (inférieure) du septum interauriculaire primitif est recouverte d'une capsule de tissu mésenchymateux, considérée comme l'extension antéropostérieure de l'épine vestibulaire. À sa partie antérieure, cette capsule mésenchymateuse est en continuité avec le bourgeon endocardique antérosupérieur du canal atrioventriculaire, structure également mésenchymateuse. L'ensemble de ces éléments mésenchymateux (épine vestibulaire, bord libre du septum interauriculaire primitif, bourgeons endocardiques du canal atrioventriculaire) délimite le foramen interauriculaire primitif ou ostium primum (Fig. 9).

Septation auriculaire

Les différents éléments mésenchymateux vont converger, par croissance du septum interauriculaire primitif vers le bas et de l'épine vestibulaire vers l'avant, et par la fusion des bourgeons atrioventriculaires. La fusion de ces trois éléments aboutit, à 7 semaines de vie intra-utérine, à la fermeture définitive de l'ostium primum. Les tissus mésenchymateux vont ensuite se musculariser, selon un processus analogue à ce qui se produit au niveau du conus (muscularisation), créant ainsi le rebord antéro-inférieur de la fosse ovale, musculaire, incluant le tendon de Todaro [42].

Avant la fermeture de l'ostium primum, des fenestrations apparaissent à la partie supérieure du septum interauriculaire primitif, par un phénomène d'apoptose. La coalescence de ces fenestrations crée l'ostium secundum ou foramen ovale (Fig. 9). Le septum secundum apparaît tardivement, à partir de 8 semaines de vie intra-utérine, par invagination du toit de l'oreillette. Il marque la frontière entre le myocarde auriculaire à phénotype droit (n'exprimant pas *Pitx2*) et le myocarde auriculaire à phénotype gauche (exprimant *Pitx2*). C'est une structure entièrement musculaire qui s'intercale entre la valve gauche du sinus veineux à droite, et le septum interauriculaire primitif à gauche (ce dernier faisant donc partie de l'oreillette à phénotype gauche). Le développement du septum secundum coïncide avec la disparition de la valve gauche du sinus veineux.

Développement des veines pulmonaires

La veine pulmonaire primitive apparaît très précocement (dès la 4e semaine de vie intra-utérine) sous forme d'un cordon de cellules endothéliales qui traverse le mésocarde dorsal. Ce cordon acquiert secondairement une lumière et devient une structure vasculaire qui relie l'ébauche pulmonaire à la partie postérieure de l'oreillette. L'orifice de la veine pulmonaire primitive est d'abord situé sur la ligne médiane, de même que le septum interauriculaire primitif. À son entrée dans l'oreillette il est entouré de deux rebords myocardiques, appelés rebords pulmonaires droit et gauche. À partir de 5 semaines de développement, le mésenchyme de l'épine vestibulaire s'accumule entre le rebord pulmonaire droit et l'orifice de la veine pulmonaire commune, faisant migrer ce dernier de la ligne médiane vers la partie gauche de l'oreillette commune. À partir de la 6e semaine de vie intra-utérine, l'orifice de la veine pulmonaire commune est totalement séparé du mésenchyme de l'épine vestibulaire par du myocarde auriculaire gauche, en continuité avec le septum interauriculaire primitif [39]. La division de la veine pulmonaire commune en quatre veines pulmonaires et leur incorporation à l'oreillette gauche sont des phénomènes beaucoup plus tardifs.

Conclusion

Franco et al. [37] ont pu décrire quatre domaines « transcriptionnels » à l'intérieur des oreillettes définitives, correspondant à quatre lignées cellulaires différentes : le myocarde du sinus

veineux, les auricules (oreillette primitive), le canal atrioventriculaire et le mésocarde dorsal (Fig. 8). Ce dernier, par son dérivé, l'épine vestibulaire, apparaît comme l'élément primordial de la septation auriculaire et de la formation des veines pulmonaires. L'importance de l'épine vestibulaire dans la septation auriculaire est soulignée par l'existence, chez des embryons de souris présentant un défaut de formation de cette structure, d'une persistance du foramen interauriculaire primitif (ostium primum) et de malformations de type canal atrioventriculaire [43]. L'étude d'embryons humains trisomiques 21 ayant un canal atrioventriculaire complet retrouve un développement normal du septum primum et du septum secundum, du sinus veineux et des veines pulmonaires [44]. Les bourgeons endocardiques du canal atrioventriculaire ont une structure normale mais ne fusionnent pas. L'anomalie principale est le défaut de développement de l'épine vestibulaire, dont la croissance vers l'avant est stoppée, empêchant la fermeture de l'ostium primum et la muscularisation de la capsule mésenchymateuse du septum interauriculaire primitif [44]. Il en résulte un défaut de développement du septum d'admission au niveau ventriculaire.

L'oreillette primitive ne participe pas à la boucle cardiaque puisqu'elle reste attachée à la paroi dorsale de l'embryon par le mésocarde dorsal. Néanmoins, elle conserve en mémoire son identité droite-gauche préétablie, en particulier au niveau des auricules, qui se développent par évagination de l'oreillette primitive [37]. Le bon déroulement de la septation auriculaire dépend donc du situs de l'embryon et de l'identité droite-gauche du myocarde environnant. Le myocarde auriculaire se développe à partir de la partie postérieure du second champ cardiaque, et les myocytes provenant du côté gauche ou droit de cette zone contribuent au développement du côté correspondant de l'oreillette commune [45]. L'expression de *Pitx2c* dans le côté gauche du second champ cardiaque postérieur est corrélée à l'acquisition de l'identité gauche-droite auriculaire. Un effet négatif de *Pitx2c* sur la prolifération des myocytes à un stade très précoce du développement auriculaire pourrait être responsable de la plus petite taille de l'oreillette gauche et de l'absence de muscles pectinés dans sa paroi [45].

Septation ventriculaire

Lors de la *loop* la surface ventrale du tube cardiaque primitif pivote pour devenir la courbure externe, la surface dorsale forme la courbure interne. La courbure externe devient alors le site de la croissance active des ventricules, alors que le remodelage de la courbure interne contrôle l'alignement des segments d'admission et d'éjection des ventricules [9]. D'autre part, il est maintenant bien établi que le ventricule droit se développe plus tardivement que le ventricule gauche [22], car formé essentiellement à partir des cardiomyocytes provenant du mésoderme pharyngé de l'aire cardiaque antérieure, partie antérieure du second champ cardiaque [27]. Le tube cardiaque primitif donne naissance au futur ventricule gauche et probablement à la portion toute apicale du futur ventricule droit. Les myocytes ventriculaires gauches sont en effet déjà présents dès le stade du croissant cardiaque et proviennent donc de l'aire cardiaque primitive [46]. Le développement des ventricules droit et gauche s'effectuant à partir de deux lignées cellulaires différentes, la séquence génétique nécessaire à leur morphogenèse est elle aussi différente, ce qui explique en partie la genèse des cardiopathies de type ventricule unique [27].

Immédiatement après la *loop*, l'oreillette commune n'est connectée qu'au futur ventricule gauche. Le développement de la jonction atrioventriculaire droite est donc une étape indispensable à la septation ventriculaire.

Développement de la jonction atrioventriculaire droite

Les travaux de Lamers [47] ont souligné, bien avant la découverte du second champ cardiaque, le rôle de la *primary fold* (anneau primitif) dans l'établissement de la jonction atrioventriculaire droite et le développement des ventricules, en suivant l'expression de l'antigène Gln2, spécifique des myocytes de l'anneau primitif, au cours du développement. C'est l'expansion de la *primary fold* à la partie postérieure de la courbure interne qui permet la création d'une nouvelle paroi postérieure pour le ventricule droit, et de sa chambre d'admission. À partir de cette zone se forme l'entonnoir tricuspidien, entonnoir myocardique dont la croissance attire vers la droite à la fois les bourgeons endocardiques du canal atrioventriculaire et la partie postéro-droite de l'anneau primitif, et qui participe à la formation de la bande septale (*septomarginal trabeculation*) et de la bande modératrice [26, 48]. L'anneau primitif forme ainsi la majeure partie du septum d'admission (Fig. 10). Sa partie apicale est incorporée au septum interventriculaire, par condensation des trabéculations et croissance de la portion trabéculée des deux ventricules. Le remodelage de la jonction interventriculaire primitive et de la courbure interne aboutit à une division en trois parties de l'anneau interventriculaire primitif (Fig. 11). Le segment 1 garde son orientation dans un plan sagittal, persistant au départ comme la communication interventriculaire primitive. Le segment 2 se situe dans un plan frontal et représente la jonction auriculoventriculaire droite. Le segment 3 est orienté dans un plan transversal et devient la jonction entre le futur ventricule gauche et la partie sous-aortique du segment d'éjection. Le marquage des cellules à Gln2 permet d'affirmer que l'intégralité du septum interventriculaire (à l'exception du septum conal provenant du segment d'éjection et du septum membraneux) est formée à partir de la jonction interventriculaire primitive.

Devenir du septum interventriculaire primitif

La partie trabéculée des ventricules croît rapidement de haut en bas, à partir de la courbure externe, par un phénomène appelé ballonnisation (*ballooning*) [34]. Le ventricule droit, initialement réduit à sa portion apicale, croît plus rapidement que le gauche, grâce à l'adjonction de cellules myocardiques par l'aire cardiaque antérieure. Cette croissance différentielle contribue au phénomène de convergence. Pendant ce temps, le septum interventriculaire primitif croît de bas en haut.

Croissance du myocarde compact

Les trabéculations ventriculaires apparaissent dans la région apicale des ventricules, au niveau de la courbure externe, peu après la *loop*. Elles permettent à ce stade, en l'absence de circulation coronaire, d'augmenter l'oxygénation du myocarde. Chez l'homme, la compaction du myocarde intervient entre 10 et 12 semaines de vie intra-utérine, contemporaine de la formation des coronaires [1]. L'acide rétinoïque jouerait un rôle dans la croissance de la zone compacte du septum interventriculaire : les souris *knock-out* pour le gène *RXRα* ont une absence complète (et létale) de compaction du myocarde ventriculaire [49]. Un déséquilibre à ce niveau de même que de possibles problèmes d'interface entre les cellules provenant du tube cardiaque primitif et celles provenant de l'aire cardiaque antérieure au niveau du septum interventriculaire pourraient être à l'origine des CIV musculaires [27]. Les cellules de l'épicarde joueraient également un rôle dans la compaction du myocarde ventriculaire [25], probablement en relation avec l'acide rétinoïque [32].

Croissance et spécification des ventricules

De nombreux gènes interviennent dans la formation et la spécification des ventricules, dès la formation du tube cardiaque primitif. Le gène *Hand 2* (ou *d-Hand*) est nécessaire à la croissance du ventricule droit à partir des cellules de l'aire cardiaque antérieure, et l'on observe une hypoplasie majeure du ventricule droit chez les souris *knock-out* pour ce gène [9]. Par le même mécanisme, un déficit en gène *Mef2c*, en empêchant les myocytes du second champ cardiaque d'arriver au niveau du ventricule droit, entraîne une hypoplasie de ce dernier. *Hand 1* (*e-Hand*) est particulièrement présent au niveau du ventricule gauche, son expression dépendant de *Nkx2.5,* dont l'action est cruciale au niveau de l'aire cardiaque primitive [9]. Peu de gènes sont restreints exclusivement aux ventricules [22], à l'exception du gène *mlC-2V*. Son homologue *mlC-2A* est initialement auriculaire et ventriculaire, et secondairement restreint aux

Figure 10. Développement de la jonction atrioventriculaire droite (modifié d'après [26]). CT : conotruncus ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; AV : canal atrioventriculaire ; O : oreillette. 1. Anneau primitif ; 2. courbure interne ; 3. bande modératrice ; 4. bande septale.
A. Localisation de l'anneau primitif (1).
B. Apparition de l'entonnoir tricuspidien (astérisque).
C, D. Formation de la bande septale (4) et de la bande modératrice (3) à partir de l'anneau primitif (en même temps que l'expansion vers la droite du canal atrioventriculaire).

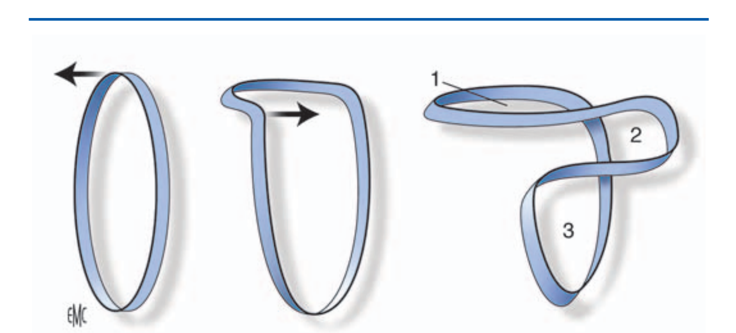


Figure 11. Représentation schématique du remodelage de la jonction interventriculaire primitive, aboutissant à la division du foramen interventriculaire primitif en 3 segments (modifié d'après [47]). 1. Jonction auriculoventriculaire droite ; 2. jonction entre ventricule gauche et région sous-aortique ; 3. communication interventriculaire embryonnaire.

oreillettes. Cette restriction au segment auriculaire est un marqueur de la croissance ventriculaire : expansion de la portion apicale et apparition des trabéculations.

Septation de la voie d'éjection

Le remodelage de la jonction interventriculaire au niveau de la courbure interne, aboutissant au *wedging*, est essentiel pour aboutir à l'étape fondamentale de la septation ventriculaire : la formation du septum conal, par fusion des bourgeons endocardiques de la voie d'éjection (encore appelée conotruncus). Les perturbations de cette étape majeure du développement cardiaque sont à l'origine du groupe le plus large de malformations congénitales : les cardiopathies conotruncales (tétralogie de Fallot avec ou sans APSO, tronc artériel commun, CIV par malalignement, certains VDDI, certaines interruptions de l'arche aortique). À ce groupe bien défini de cardiopathies s'ajoutent de façon plus générale toutes les anomalies du pôle artériel, dont la transposition des gros vaisseaux (TGV), bien que son mécanisme génétique soit a priori différent et implique une anomalie de la latéralisation concernant l'aspect rotationnel du *wedging* [11].

La septation de la voie d'éjection requiert l'apport de deux sources cellulaires extracardiaques : les cellules de la crête neurale et les cellules de l'aire cardiaque antérieure, agissant en interrelation.

Définitions

La voie d'éjection ou voie efférente est comprise immédiatement après la *loop* entre le ventricule droit en développement et le sac aortique, constitué des arcs aortiques en développement (3e, 4e et 6e arcs). Sa structure est entièrement myocardique et elle s'étend jusqu'aux limites de la cavité péricardique. Dès ce stade, elle comprend deux parties, distale et proximale, séparées par une coudure caractéristique à concavité droite surnommée *dog-leg bend* [50]. La partie distale correspond au truncus, la partie proximale au conus (Fig. 12). Chacune de ces deux parties possède des bourgeons endocardiques (mésenchyme dérivé des cellules de l'endocarde) : les bourgeons distaux et les bourgeons proximaux, qui vont participer à la septation. L'ensemble de la voie d'éjection se développe, comme le ventricule droit sous-jacent, à partir des cellules myocardiques de l'aire cardiaque antérieure, qui par leur adjonction au tube cardiaque primitif vont permettre l'élongation de la voie d'éjection. Celle-ci sera complète au moment où les bourgeons endocardiques seront envahis par les cellules de la crête neurale.

Septation de la voie d'éjection

La jonction entre l'extrémité distale de la voie d'éjection et le sac aortique correspond à la limite de la cavité péricardique, ce qui correspond à l'extrémité distale des bourgeons endocardiques distaux. Ceux-ci, en se fusionnant, divisent la partie distale de la voie d'éjection en deux troncs artériels : l'aorte ascendante et le tronc de l'artère pulmonaire, dans leur portion intrapéricardique. Ils disparaissent ensuite (5 semaines et demi

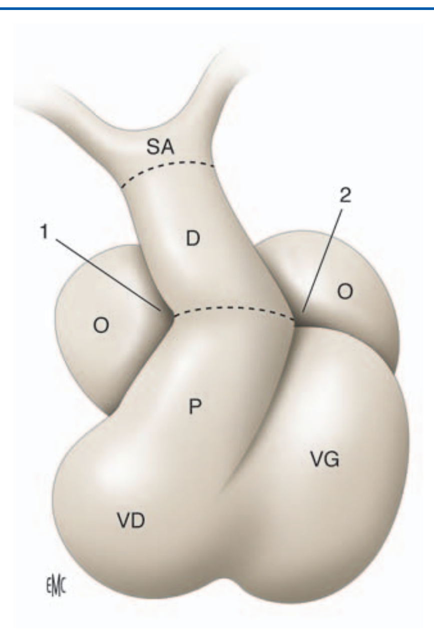


Figure 12. Morphologie de la voie d'éjection (j34). Les segments proximal et distal de la voie d'éjection sont séparés par une coudure (*dog-leg bend*). La limite entre le segment distal et le segment artériel ou sac aortique est représentée par la zone de réflexion du péricarde. (Modifié d'après [50]). D : segment distal ; O : oreillette commune ; P : segment proximal ; SA : segment artériel ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche. 1. *Dog-leg bend* ; 2. courbure interne.

de vie intra-utérine). La fusion de ces bourgeons distaux s'effectue sous l'action des seules cellules de la crête neurale [29].

La partie proximale de la voie d'éjection (le conus) comporte elle aussi deux parties : l'une distale, juste avant la coudure, qui est divisée par la fusion des extrémités distales des bourgeons proximaux (ceux-ci, avec les bourgeons intercalaires, formeront les valves aortique et pulmonaire), et l'autre proximale. La fusion des bourgeons proximaux à ce niveau aboutit à la formation du septum conal, seul véritable septum dérivé des bourgeons endocardiques de la voie d'éjection. Cette structure est au départ entièrement située au-dessus du ventricule droit. La muscularisation, c'est-à-dire l'invasion du mésenchyme des bourgeons endocardiques par les myocytes de la courbure interne, va permettre, par la fusion du futur septum conal avec le mésenchyme du bourgeon antérosupérieur du canal atrioventriculaire, le *wedging*, mettant en contact l'aorte avec le ventricule gauche, à 44 jours de vie intra-utérine (Fig. 7). Outre la formation du septum conal, les bourgeons proximaux de la voie d'éjection participent à la formation de la bande pariétale et du conus sous-pulmonaire, bande musculaire séparant la valve tricuspide de la valve pulmonaire (crête supraventriculaire ou *ventriculo-infundibular fold*). Le septum conal fusionne avec l'extrémité supérieure de la bande septale, en se logeant entre ses deux branches antérieure et postérieure. Le défaut de fusion du septum conal avec le Y de la bande septale détermine une CIV conoventriculaire (encore appelée conale, infundibulaire ou supracristale), type de CIV commun à toutes les cardiopathies conotruncales. Immédiatement après le *wedging*, une partie du myocarde de la courbure interne sépare toujours les feuillets des valves aortique et mitrale en formation. Sa disparition complète n'est donc pas nécessaire à l'achèvement de la septation ventriculaire ; elle se fait graduellement pendant la vie fœtale, aboutissant à la continuité fibreuse mitro-aortique présente dans le cœur normal [50]. Dans environ 40 % des cœurs normaux persiste une partie de ce myocarde de la courbure interne : le faisceau musculaire antérolatéral du ventricule gauche ou muscle de Moulaert, séparant la mitrale de la paroi antérosupérieure du ventricule gauche mais n'empêchant pas la continuité fibreuse mitro-aortique, qui est dans ce cas réduite en direction du feuillet aortique postérieur ou non coronaire [26].

Rôle de l'aire cardiaque antérieure

Située au pôle artériel de l'embryon, dans le mésoderme pharyngé antérieur entre voie d'éjection et voie d'admission, l'aire cardiaque antérieure (ACA, parfois nommée aire cardiaque secondaire) fait partie intégrante du second champ cardiaque. Son rôle est essentiel, permettant le développement de la voie d'éjection en y ajoutant deux types cellulaires : des cellules myocardiques et des cellules musculaires lisses. Ceci permet l'élongation de la voie d'éjection, condition nécessaire à l'alignement (convergence) et au *wedging* (rotation de la voie d'éjection) [51]. Un défaut d'élongation de la voie d'éjection par défaut d'addition de cellules myocardiques par l'aire cardiaque antérieure empêche la rotation nécessaire au *wedging* qui doit amener l'aorte au-dessus du ventricule gauche, et l'artère pulmonaire au-dessus du ventricule droit [29]. Les cellules situées du côté droit de l'aire cardiaque antérieure contribuent au myocarde du côté gauche de la voie d'éjection, c'est-à-dire de la voie pulmonaire, selon un trajet spiralé, comme l'ont montré des expériences de marquage cellulaire chez l'embryon de poulet [29, 52]. L'ablation expérimentale du côté droit de l'aire cardiaque antérieure entraîne trois types d'anomalies cardiaques : au minimum une absence de *wedging* conduisant à deux gros vaisseaux parallèles (l'aorte à droite, l'artère pulmonaire à gauche) et à une CIV conoventriculaire obligatoire, auxquelles peuvent s'ajouter une diminution de taille du tronc pulmonaire (tétralogie de Fallot) ou même une APSO [29].

Outre les cellules myocardiques, l'aire cardiaque antérieure participe à la formation de la partie initiale, intrapéricardique, des deux gros vaisseaux en ajoutant des cellules musculaires lisses à la voie d'éjection en formation [52]. Ces cellules, contrairement aux cellules myocardiques qui formeront le conus, se dirigent verticalement de façon ipsilatérale [52].

L'aire cardiaque antérieure contribue également à la pénétration des coronaires dans l'aorte, qui ont besoin des cellules musculaires lisses provenant de l'aire cardiaque antérieure pour se connecter aux sinus de Valsalva adéquats. Les embryons de poulet ayant subi l'ablation de la partie droite de l'aire cardiaque antérieure ont des anomalies des ostia coronaires : deux ostia dans le même sinus, ostium coronaire unique, atrésie d'un ostium [29].

Cette contribution fondamentale de l'aire cardiaque antérieure au développement de la voie d'éjection ne peut se faire que par l'intermédiaire des cellules de la crête neurale cardiaque.

Rôle de la crête neurale

La crête neurale est une structure qui apparaît très tôt dans le développement de l'embryon et qui n'a qu'une existence temporaire, les cellules dont elle est composée ayant comme destinée de migrer à travers l'organisme et de se différencier pour former les cellules de divers organes [16]. Seule une région très limitée de la portion craniale de la crête neurale contient des cellules à destinée cardiaque (*cardiac neural crest*). La crête neurale cardiaque est constituée d'une population cellulaire unique [16]. Elle semble être prédéterminée très tôt dans le développement.

Le rôle de la crête neurale dans la morphogenèse cardiaque a été prouvé pour la première fois en 1975 par l'étude des chimères caille-poulet [30]. Après transplantation de cellules de la crête neurale de caille dans des embryons de poulet, la totalité de la paroi des gros vaisseaux du poulet est formée de cellules ectomésenchymateuses de caille, dérivées donc de la crête neurale. D'autres travaux [53] ont démontré la dualité de la population cellulaire de la voie d'éjection cardiaque : une fraction des cellules dérive de l'endocarde, l'autre a migré à partir de la crête neurale, par l'intermédiaire des arcs branchiaux 3, 4 et 6 (Fig. 13). Dans les arcs branchiaux (*pharyngeal arches*) se trouvent donc deux types cellulaires : les cellules précurseurs de l'endothélium des futurs arcs aortiques, et les cellules migrant vers la voie d'éjection pour former les septa truncal, aortopulmonaire et conal, dont quelques-unes sont retrouvées au niveau des valves semi-lunaires. Ces cellules participent également à la formation du thymus, des parathyroïdes et de la thyroïde. Chez l'homme, ce phénotype correspond au syndrome de Di George, ou microdélétion 22q11. Le gène responsable de ce syndrome a été identifié en 2001 : il s'agit du gène

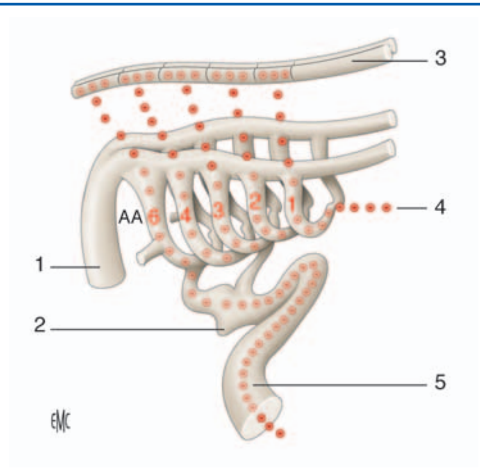


Figure 13. Migration des cellules de la crête neurale cardiaque à travers les arcs aortiques 3, 4 et 6 jusqu'au segment d'éjection (modifié d'après [16]). 1. Aorte dorsale ; 2. sac aortique ; 3. crête neurale ; 4. tête ; 5. truncus.

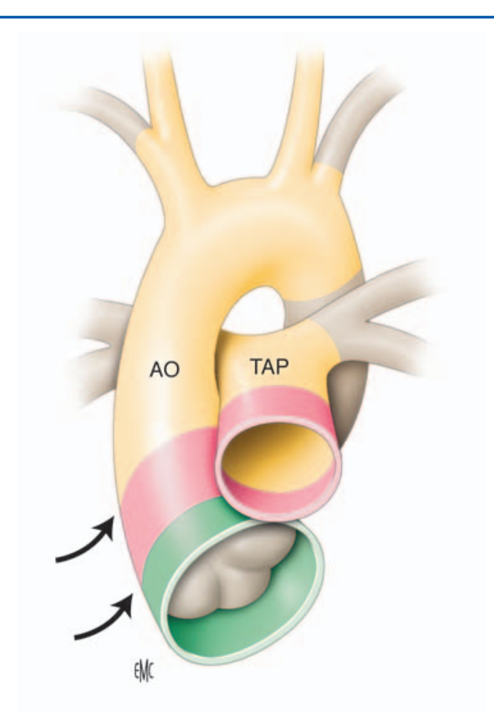


Figure 14. Provenance des différentes parties du pôle artériel. L'aire cardiaque antérieure apporte des cellules myocardiques pour le conus et des cellules musculaires lisses pour la media de la partie initiale des gros vaisseaux. En aval, la media des gros vaisseaux dérive des cellules de la crête neurale cardiaque. Les zones de jonction (flèches) entre deux populations cellulaires sont des zones fragiles. En jaune : muscle lisse provenant de la crête neurale cardiaque. En rose : muscle lisse provenant de l'aire cardiaque antérieure. En vert : myocarde provenant de l'aire cardiaque antérieure. AO : aorte ; TAP : tronc de l'artère pulmonaire (modifié d'après [52]).

Tbx1 [54]. *Tbx1* est exprimé au niveau de l'aire cardiaque antérieure et est nécessaire à son développement normal [55].

Les cellules de la crête neurale fournissent les cellules musculaires lisses nécessaires à la formation de la partie distale des gros vaisseaux. L'ablation de la crête neurale cardiaque chez les embryons de poulet entraîne des anomalies de structure du pôle artériel et empêche l'addition de cellules myocardiques par l'ACA, et donc l'élongation de la voie d'éjection [56]. En revanche, la crête neurale n'interfère pas avec l'apport de cellules musculaires lisses provenant de l'ACA. L'ablation de la crête neurale cardiaque, en empêchant l'adjonction de myocarde par l'ACA à la voie d'éjection, entraîne un défaut d'élongation de celle-ci et donc un défaut de convergence et de *wedging*, associé à un malalignement entre la voie d'éjection et les arcs aortiques : normalement la partie distale de la voie d'éjection s'insère entre les 4e et 6e arcs, chez les embryons ablatés elle est alignée avec les 3e et 4e arcs et le 4e arc aortique est dilaté (ce qui correspond aux cardiopathies conotruncales de type Fallot ou APSO, où l'on observe très souvent, en plus de la CIV et de la sténose ou atrésie pulmonaire, une dilatation de l'aorte ascendante). Les arcs aortiques sont également plus courts et des restrictions de flux au niveau de la voie d'éjection pourraient participer à la genèse du phénotype. Le facteur de transcription FGF8 joue un rôle majeur dans l'action de la crête neurale cardiaque sur l'apport de cellules myocardiques par l'ACA au niveau de la voie d'éjection [56].

Contribution des différents types cellulaires à la voie d'éjection

Les cellules musculaires lisses de la paroi de l'aorte et du tronc pulmonaire proviennent donc de deux sources : la partie distale provient de la crête neurale cardiaque, la partie proximale de l'ACA. En amont se situe le myocarde provenant de l'aire cardiaque antérieure (Fig. 14). Il y a donc deux zones de soudure entre les lignées cellulaires : la première entre le myocarde (conus) et les cellules musculaires lisses de la base des gros vaisseaux, dérivés tous deux de l'ACA ; la seconde entre les cellules musculaires lisses dérivées de l'ACA et celles dérivées de la crête neurale cardiaque. Ces zones plus fragiles constitueraient des zones potentiellement favorables à une dissection par exemple dans le syndrome de Marfan [52].

■ Formation des valves auriculoventriculaires et semi-lunaires

Les quatre valves cardiaques dérivent du mésenchyme des bourgeons endocardiques [57]. Les valves auriculoventriculaires, et leur appareil sous-valvulaire, dérivent en outre du myocarde adjacent, par le processus dit de délamination. Les piliers de la mitrale et de la tricuspide se forment par compaction du myocarde trabéculé. Leur orientation est différente selon le ventricule, en raison de l'orientation des fibres myocardiques elles-mêmes, circonférentielle pour le ventricule droit, radiale (longitudinale) pour le ventricule gauche [57-59]. Ceci explique pourquoi le pilier antérieur de la tricuspide est lié au septum interventriculaire par l'intermédiaire de la bande modératrice, alors que les piliers mitraux sont dirigés vers l'apex [57].

Le processus de septation et la formation des valves sont étroitement liés, puisque tous deux mettent en jeu le mésenchyme des bourgeons endocardiques. Au niveau du canal atrioventriculaire, les deux évènements sont contemporains. L'existence d'une valve auriculoventriculaire commune est la conséquence d'un défaut de septation auriculoventriculaire par déficience de l'épine vestibulaire, qui empêche la fusion des bourgeons endocardiques. De même, l'absence de septation au niveau de l'origine des gros vaisseaux dans le tronc artériel commun s'accompagne d'une anomalie de développement des valves semi-lunaires avec présence d'une valve truncale unique, elle-même souvent anormale.

Première étape : formation des bourgeons endocardiques

Le tube cardiaque primitif comprend deux populations cellulaires, le myocarde et l'endocarde, séparées par la gelée cardiaque ou matrice extracellulaire. Lors de la *loop*, au 23e jour de vie intra-utérine, la gelée cardiaque disparaît des cavités cardiaques, mais persiste au niveau des segments de transition que sont le canal atrioventriculaire et la voie d'éjection, en réponse à des signaux localisateurs provenant du myocarde : BMP2, BMP4, Tbx2 [9]. BMP2 serait plus fortement exprimé au niveau du canal atrioventriculaire, BMP4 au niveau de la voie

d'éjection [60]. En réponse à TGF-β2, les cellules de l'endocarde vont subir une transformation épithéliomésenchymateuse. Cette transformation est régulée par le myocarde (elle est impossible expérimentalement en l'absence de cellules myocardiques). L'invasion de la matrice extracellulaire par ces cellules mésenchymateuses va aboutir à la formation des bourgeons endocardiques.

Les bourgeons endocardiques du canal atrioventriculaire se développent dès leur origine dans l'axe longitudinal de l'ovale du tube cardiaque, l'un ventral (postéro-inférieur) et l'autre dorsal (antérosupérieur), alors que ceux du conotruncus se développent l'un à droite et l'autre à gauche. Deux bourgeons latéraux plus petits, droit et gauche, apparaissent au niveau du canal atrioventriculaire immédiatement après la fusion des bourgeons ventral et dorsal, et sont essentiels pour la formation des valves puisqu'ils contribuent au développement du feuillet antérieur de la tricuspide et du feuillet mural de la mitrale [1].

La fusion des deux bourgeons auriculoventriculaires principaux aboutit à une masse mésenchymateuse s'étendant d'arrière en avant au niveau de la croix du cœur, en continuité avec la protrusion mésenchymateuse dorsale ou épine vestibulaire, et avec le *mesenchymal cap* à l'extrémité inférieure du septum primum. Le remodelage de ce « carrefour mésenchymateux » de la croix du cœur, convergence des trois éléments mésenchymateux décrits ci-dessus, outre son rôle dans la septation auriculoventriculaire, aboutit au développement du feuillet septal de la tricuspide et du feuillet antérieur de la valve mitrale [1].

Le rôle des bourgeons endocardiques ne se limite donc pas uniquement à la formation des valves cardiaques. Ils participent étroitement au processus de septation grâce à la muscularisation, et servent d'isolant électrique entre le *working myocardium* des oreillettes et des ventricules, sauf au niveau du nœud auriculoventriculaire et du faisceau de His.

Plusieurs gènes sont impliqués dans la formation des valves. L'absence du facteur de transcription Nfatc chez la souris aboutit à une agénésie des valves semi-lunaires et atrioventriculaires, de même que celle de Smad6, régulateur négatif de TGF-β [9]. Nfatc agirait via le *vascular endothelial growth factor* (VEGF).

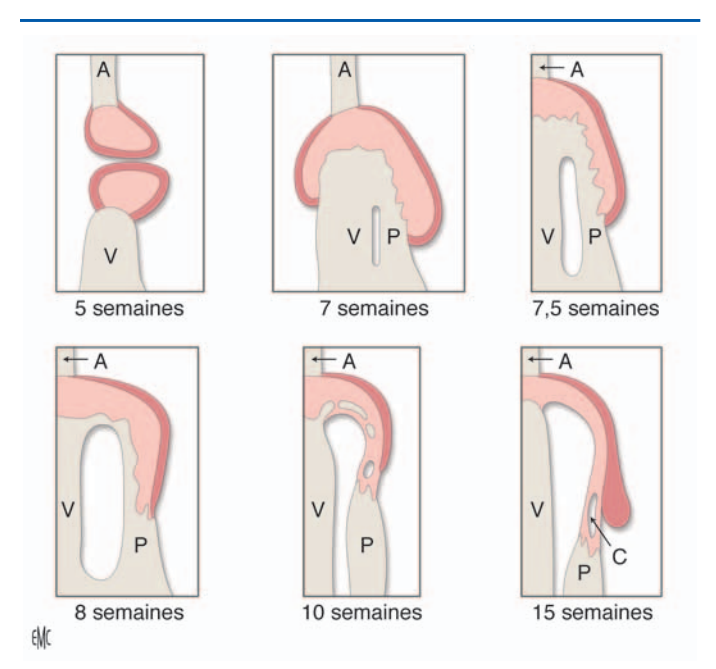


Figure 15. Formation de la valve tricuspide. Les bourgeons endocardiques sont constitués d'une couche auriculaire (rose foncé) et d'une couche ventriculaire (rose clair). Le myocarde auriculaire (A) et ventriculaire (V) est représenté en beige (modifié d'après [62]). P : piliers ; C : cordages.
5 semaines : stade initial, bourgeons endocardiques du canal atrioventriculaire. 1. Bourgeons endocardiques.
7 semaines : début de formation des piliers par apoptose.
7,5 semaines : individualisation des piliers et début de la délamination.
8 semaines : poursuite de la délamination.
10 semaines : disparition du myocarde au niveau des valves en formation, apparition des cordages formés à partir de la couche ventriculaire des bourgeons endocardiques.
15 semaines : aspect définitif de la valve tricuspide.

Origine cellulaire des valves

La lignée cellulaire prédominante au niveau des valves est l'endocarde, qui participe à la formation des feuillets valvulaires et des cordages des valves auriculoventriculaires. Des cellules myocardiques sont retrouvées de façon transitoire dans les valves atrioventriculaires, jamais dans les valves semi-lunaires. Des cellules provenant de la crête neurale cardiaque sont retrouvées de façon temporaire dans les valves semi-lunaires, mais jamais dans les valves atrioventriculaires. L'épicarde ne joue aucun rôle dans la formation des valves [57].

Formation de la valve tricuspide

Elle comporte deux phases successives : d'abord l'établissement de la connexion entre l'oreillette droite et le ventricule droit, qui n'existe pas au stade initial du développement cardiaque ; puis la formation de la valve elle-même et de son appareil sous-valvulaire. Le développement de la tricuspide est donc intimement lié au processus de septation. L'entonnoir tricuspidien est une structure musculaire développée à partir de l'expansion postéro-inférieure de l'anneau primitif à partir du 35e jour de vie intra-utérine [48, 57, 61]. Cet entonnoir va conduire le sang de l'oreillette droite, sous le myocarde de la courbure interne, vers le milieu du ventricule droit, par un orifice antérieur dirigé vers le conotruncus. Au stade de convergence apparaissent des fenestrations à la partie inférieure de l'entonnoir tricuspidien, créant l'orifice inférieur définitif de la valve tricuspide, pendant que l'élargissement des trabéculations et la croissance vers le bas de la cavité ventriculaire droite aboutissent à la formation des piliers. L'orifice antérieur de l'entonnoir tricuspide (orifice tricuspide primitif) devient la commissure antéroseptale. À partir de la 8e semaine de vie intra-utérine, une fois la septation achevée, se produit la délamination, c'est-à-dire l'apparition par séparation à partir du myocarde ventriculaire, d'abord des feuillets antérieur et inférieur, puis, vers 10 semaines, du feuillet septal, de bas en haut, jusqu'au muscle papillaire du conus. La délamination rend également compte de l'apparition des piliers. Entre 10 et 17 semaines le myocarde ventriculaire disparaît des feuillets valvulaires primitifs par apoptose [1, 57] pour laisser place au versant ventriculaire des bourgeons endocardiques du canal atrioventriculaire [1, 62] (Fig. 15). Les cordages sont eux aussi formés à partir des bourgeons endocardiques, par fragmentation de la partie distale du versant ventriculaire des valves et transformation en tissu fibreux [62].

Formation de la valve mitrale

La formation de la valve mitrale nécessite à la fois la septation du canal atrioventriculaire et celle de la voie d'éjection, afin que l'aorte soit connectée au ventricule gauche, même si le *wedging* n'est pas complet à ce stade, le myocarde de la courbure interne séparant toujours les feuillets aortiques et mitraux. Ce dernier disparaît normalement avec l'achèvement de la septation. Le feuillet mural se développe à partir du bourgeon latéral gauche, à 5 semaines de vie intra-utérine. Trois semaines plus tard, en raison du développement concomitant du bourgeon latéral et de la paroi externe du ventricule gauche, ce bourgeon occupe les deux tiers de la circonférence de la future valve mitrale, l'orifice mitral initialement en forme de fente prenant la forme d'un croissant [48]. À l'intérieur du ventricule gauche, les deux extrémités du croissant sont en relation avec deux colonnes de myocarde compact à l'intérieur du myocarde spongieux, qui deviendront les piliers mitraux antéroexterne et postéro-interne. Le développement du feuillet mural de la mitrale est très similaire à celui des feuillets tricuspidiens, se faisant par délamination de la paroi postérolatérale du ventricule gauche entre 8 et 9 semaines de vie intra-utérine. Après la délamination (entre 10 et 14 semaines), le myocarde disparaît

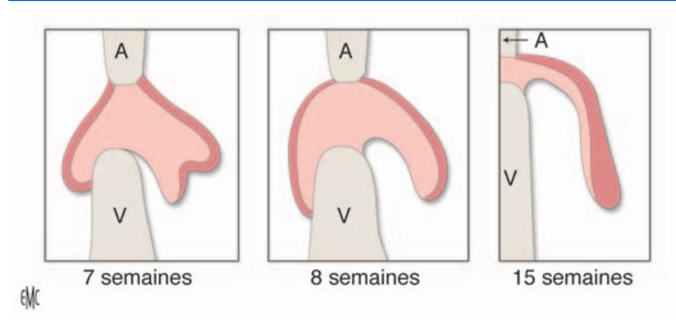


Figure 16. Formation du feuillet antérieur de la valve mitrale. La partie centrale du feuillet antérieur de la mitrale se développe par la fusion des bourgeons antérosupérieur et postéro-inférieur du canal atrioventriculaire, sans composant myocardique (modifié d'après [62]). A : myocarde auriculaire ; V : myocarde ventriculaire.

de la valve par apoptose et les cordages se forment à partir de la couche ventriculaire des bourgeons endocardiques, la valve elle-même étant composée de deux couches mésenchymateuses : atriale et ventriculaire. Les piliers en revanche sont entièrement dérivés du myocarde ventriculaire. La partie centrale du feuillet antérieur de la valve mitrale est formée uniquement par la fusion des bourgeons atrioventriculaires, sans intervention de myocarde (Fig. 16) ; seules ses extrémités antérieure et postérieure sont formées, comme le feuillet mural, par délamination. Ultérieurement, le tissu mésenchymateux des valves se transforme en tissu fibreux [62]. Parfois persistent au bord libre des feuillets valvulaires de petits nodules mésenchymateux appelés nodules d'immaturité.

Formation des valves aortique et pulmonaire

Les valves semi-lunaires se développent à partir de la partie distale des bourgeons endocardiques du conotruncus. Avec la septation de la voie d'éjection, l'orifice commun est séparé en deux, la fusion des bourgeons conotruncaux sur la ligne médiane donnant naissance aux feuillets droit et gauche de chacune des valves aortique et pulmonaire. Les bourgeons intercalaires apparaissent secondairement et forment le feuillet postérieur de la valve aortique et le feuillet antérieur de la valve pulmonaire. Les deux valves sont ainsi strictement identiques dans leur structure. Les feuillets valvulaires initialement courts et épais vont s'affiner progressivement par un phénomène d'apoptose, et la maturation histologique se poursuit pendant toute la durée de la grossesse. Les sinus de Valsalva apparaissent sous forme d'excavations entre la surface artérielle des feuillets valvulaires et la paroi artérielle, également par un phénomène d'apoptose [63].

Plusieurs gènes sont impliqués dans le développement des valves semi-lunaires et leurs anomalies chez l'homme. Une mutation de *PTPN11* a été retrouvée chez des patients ayant un syndrome de Noonan avec sténose valvulaire pulmonaire dysplasique [64] ; *PTPN11* agirait via Nfatc, de même que *NF1*, responsable du syndrome LEOPARD qui comporte également des sténoses valvulaires pulmonaires dysplasiques. Des mutations de NOTCH-1 sont associées à une bicuspidie aortique mais aussi à des obstacles étagés du cœur gauche, incluant des anomalies mitrales [65].

■ Développement des voies de conduction

Le cœur commence à battre, c'est-à-dire à présenter des contractions rythmées, dès la 3e semaine de vie intra-utérine, bien avant le développement du système de conduction intracardiaque. Dès le stade du tube cardiaque primitif, avant même la formation de la boucle cardiaque, on a démontré à l'aide de microélectrodes l'existence d'un complexe électrocardiographique (ECG) multiphasique remarquablement similaire à celui du cœur définitif [66]. L'observation directe du cœur au stade de la préboucle montre que l'onde de contraction débute dans le segment d'admission du tube cardiaque (*inflow part*) et se propage au ventricule et à la voie d'éjection [67]. En utilisant des colorations voltage-dépendantes, on a pu démontrer l'existence de potentiels d'action rythmés chez le cœur d'embryon de poulet avant l'apparition des contractions cardiaques [68], l'excitabilité et la contraction n'étant donc pas nécessairement couplées.

Le système de conduction comprend le système de conduction central (nœuds sinusal et auriculoventriculaire, faisceau de His) et le réseau périphérique, ventriculaire, des fibres de Purkinje.

Sur le plan cellulaire, c'est la non-différenciation du myocarde primitif en *working myocardium* qui est à l'origine du tissu de conduction central. Le myocarde primitif est caractérisé par des vitesses de conduction basses, uniformément réparties, liées à des canaux calciques lents, reflétant la faible densité des *gap junctions*, structures cellulaires responsables du couplage électrique direct des cardiomyocytes [67]. En raison de la propagation lente de l'influx, le myocarde primitif se contracte sur le mode péristaltique.

La différenciation du myocarde primitif en myocarde contractile, ou *working myocardium,* a plusieurs conséquences sur le plan électrique et fonctionnel. La connexine 43 devient décelable dans les segments atrial et ventriculaire, reflétant la formation de *gap junctions* en nombre rapidement croissant, avec des potentiels d'action caractéristiques de canaux calciques rapides, aboutissant à des vitesses de conduction plus élevées. En conséquence, le mode de contraction, de péristaltique, devient synchrone [67].

Cette différenciation cellulaire aboutit à l'existence de segments fonctionnellement et morphologiquement différents, avec alternance de zones à conduction rapide et de zones à conduction lente. Cette série de segments comprend, dans le sens du flux sanguin, une chambre d'entrée à conduction lente, une oreillette à conduction rapide, une jonction atrioventriculaire à conduction lente, un ventricule à conduction rapide et une longue voie d'éjection à conduction lente. L'existence de deux zones contractiles à conduction rapide explique comment le cœur primitif peut fonctionner sans valves atrioventriculaires et sans système de conduction organisé. Une expérience simple permet de démontrer cette théorie : le refroidissement de l'embryon, en ralentissant le rythme des battements cardiaques, entraîne une régurgitation sanguine. La gelée cardiaque agit en fait uniquement comme *filling substance* en assurant l'occlusion de la lumière du tube cardiaque pendant la contraction, pour assurer un volume d'éjection adéquat [69]. D'autre part, les oreillettes ont une vitesse de contraction supérieure, mais une durée de contraction plus courte, que les ventricules, ceci étant lié à des différences dans le phénotype moléculaire des différents segments cardiaques : dans l'oreillette, on retrouve l'expression d'une isoforme rapide de la myosine et une clairance calcique rapide, contrairement au ventricule (isoforme lent de la myosine, clairance calcique lente, présence d'acétylcholinestérase).

Le système de conduction cardiaque se développe à partir des deux zones de transition dépourvues de bourgeons endocardiques, le sinus venosus et l'anneau primitif ou *primary fold*. Ces zones de transition sont reconnaissables par des marqueurs immunohistochimiques tels que HNK1 [70].

Formation des nœuds sinoatrial (sinusal) et auriculoventriculaire

Ces nœuds peuvent être considérés comme formés par du myocarde primitif persistant, leur caractéristique principale qu'ils partagent avec le myocarde primitif étant la lenteur de la propagation de l'influx. Leur fonction principale est similaire à celle du myocarde primitif du segment d'admission et de la jonction auriculoventriculaire [67].

La formation du nœud sinusal dépend de l'activité du gène *Nkx2.5,* essentiel pour différencier le myocarde auriculaire du myocarde du nœud sinusal. Initialement bilatéral, sa restriction

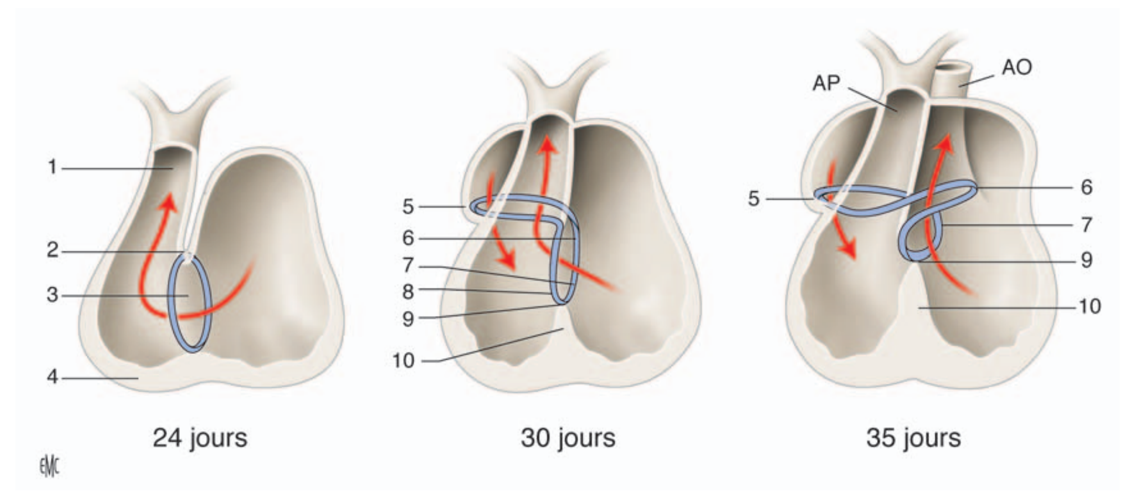


Figure 17. Développement des voies de conduction. (Modifié d'après [73]). AO : aorte ; AP : artère pulmonaire. 1. Anneau auriculoventriculaire droit ; 2. zone du nœud auriculoventriculaire ; 3. tronc du faisceau de His ; 4. branche septale ; 5. bifurcation du faisceau de His ; 6. septum interventriculaire ; 7. conotruncus ; 8. anneau primitif ; 9. courbure externe ; 10. courbure interne.

à l'oreillette droite dépend du gène de latéralisation *Pitx2c* : les embryons *Pitx2c* -/- ont deux nœuds sinusaux [71]. *Nkx2.5* et *Tbx5* sont essentiels pour la formation du nœud atrioventriculaire et du faisceau de His. Chez l'homme, une mutation dominante du gène *Nkx2.5* provoque un bloc auriculoventriculaire complet associé à des malformations congénitales (communication interauriculaire) ou à une cardiomyopathie [72]. *Nkx2.5* et *Tbx5* agiraient via l'activation de la connexine 40.

Développement du tissu de conduction

Le développement du tronc du faisceau de His et de ses branches, système à conduction rapide, est étroitement lié au processus de septation ventriculaire, son rôle étant d'assurer la coordination des contractions des deux ventricules. L'intégralité du système de conduction ventriculaire est développée à partir du myocarde interventriculaire entourant le foramen ventriculaire primitif [73].

L'hypothèse communément admise jusqu'à une époque récente était celle de la présence de quatre anneaux de myocarde « spécialisé » situés au niveau des quatre zones de transition entre les segments du myocarde embryonnaire [74]. Ce sont :

- l'anneau sinoatrial ou sinusal, à l'intérieur de l'oreillette ;
- l'anneau auriculoventriculaire, au niveau de la jonction atrioventriculaire primitive ;
- l'anneau primitif, situé sur le bord du septum interventriculaire primitif (au niveau du foramen interventriculaire primitif) ;
- et l'anneau artériel, entre voie d'éjection et truncus.

Seuls trois de ces anneaux donnent naissance aux tissus de conduction, la formation de la boucle et surtout le processus de septation cardiaque les amenant au contact les uns des autres au niveau de la courbure interne. Le nœud sinoatrial proviendrait de l'anneau sinoatrial, le nœud atrioventriculaire de l'anneau sinoatrial et de l'anneau auriculoventriculaire, le tronc du faisceau de His (*penetrating bundle*) et sa branche gauche de l'anneau auriculoventriculaire et de l'anneau primitif, la branche droite du faisceau de His et la partie ramifiée du tronc (*branching bundle*) de l'anneau primitif.

En fait, avec les techniques immunohistochimiques actuelles, il semble bien que l'intégralité du système de conduction ventriculaire se développe à partir du myocarde interventriculaire entourant le foramen ventriculaire primitif [73]. Un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène tissulaire neural, protéine extraite du ganglion nodosum du poulet (GLN2) se lie de façon spécifique à une certaine subpopulation de cardiomyocytes dans le cœur humain embryonnaire. De 31 à 35 jours de vie intraembryonnaire, les cardiomyocytes exprimant le GLN2 forment un anneau continu autour du foramen interventriculaire primitif. La partie supérieure de cet anneau est située dans la courbure interne, zone de myocarde légèrement épaissie dans la partie la plus basse de la paroi du canal atrioventriculaire, qui exprime aussi la β-MHC. Sa partie inférieure est située dans le septum interventriculaire en développement, c'est-à-dire bas située (Fig. 17A). Aux alentours du 42e au 44e jour, le canal atrioventriculaire est divisé en deux portions, droite et gauche, bien que le sang provenant des oreillettes se draine toujours préférentiellement dans le ventricule gauche. Les cellules GLN2 sont toujours localisées dans la partie basse de la paroi du canal atrioventriculaire, mais sont arrangées de façon linéaire, au niveau de ce qu'on a appelé l'anneau auriculoventriculaire droit. Cette partie de l'anneau de GLN2 reste contiguë avec celle qui entoure le foramen interventriculaire primitif, et correspond à la zone où se développent le nœud auriculoventriculaire et le tronc du faisceau de His (Fig. 17B). Au sommet du septum interventriculaire, l'anneau de GLN2 se divise en trois parties : le long des côtés droit et gauche du septum interventriculaire, deux branches descendent jusqu'à la base de celui-ci. Le composant principal chemine en avant sur le bord supérieur du septum interventriculaire et remonte vers la jonction entre le segment sous-aortique de la voie d'éjection et le ventricule gauche embryonnaire jusqu'à la petite courbure, où il rejoint l'extrémité interne de l'anneau auriculoventriculaire droit. L'extension vers la gauche de la partie antérieure de l'anneau de GLN2 reflète le changement de position de la partie sous-aortique de la voie d'éjection (Fig. 17C). Entre le 44e et le 51e jour, la portion gauche du canal atrioventriculaire est entièrement connectée au ventricule gauche, alors que la portion droite, plus petite, est entièrement connectée au ventricule droit. La septation ventriculaire est presque complète, à l'exception d'un petit foramen interventriculaire non encore fermé. La partie sous-aortique de la voie d'éjection s'est élargie et est presque entièrement située au-dessus du ventricule gauche. C'est à ce stade que l'intensité du marquage cellulaire par le GLN2 est la plus forte. Toutefois, ces cellules ne forment déjà plus un anneau complet. Dans la petite courbure, le marquage est localisé à la jonction auriculoventriculaire juste en arrière de l'aorte. Entre 56 et 60 jours, la septation cardiaque est achevée et la discontinuité entre les différents segments exprimant le GLN2 s'est accentuée. À la partie antérieure de la jonction auriculoventriculaire droite, l'architecture de l'anneau auriculoventriculaire droit est plus proéminente qu'à aucun des stades précédents. En arrière, le GLN2 n'est plus visible, et se retrouve à une forte concentration dans la région du nœud auriculoventriculaire et la partie proximale du faisceau de His. Le système de conduction ventriculaire est alors caractérisé par la coexpression de α-MHC et de β-MHC. L'expression du GLN2 disparaît ensuite brutalement pour se retrouver au niveau des branches droite et gauche du faisceau de His, à une moindre concentration. La partie rétro-aortique de l'anneau de GLN2 se

retrouve dans l'oreillette, avec une très faible expression de GLN2. Cette étude démontre [73] que l'on peut identifier les cellules précurseurs du tissu de conduction ventriculaire, et le nœud auriculoventriculaire, par les anticorps anti-GLN2.

Le tissu de conduction auriculoventriculaire ne peut se former normalement que si les septa interauriculaire, interventriculaire et conal sont normalement formés et normalement alignés. Les nœuds auriculoventriculaires anormaux présents dans les défauts d'alignement, en général situés en position antérieure (dans la transposition corrigée des gros vaisseaux [S, L, L] par exemple), se développent néanmoins toujours dans la zone de l'anneau à GLN2.

Développement du réseau de Purkinje

Histologiquement, les cellules des fibres de Purkinje dérivent d'une différenciation particulière du myocarde primitif, en réponse à ces cellules dérivées de l'épicarde.

■ Formation des artères coronaires

Les artères coronaires apparaissent relativement tard à la surface du cœur de l'embryon, une fois la septation achevée à l'étage ventriculaire et à l'étage artériel. Le développement coronaire est donc indépendant de la septation aortopulmonaire et de la formation des valves semi-lunaires. Les premières artères coronaires apparaissent à 35-38 jours de vie intra-utérine sous la forme d'îlots sanguins dérivés de l'épicarde par vasculogenèse (Fig. 18). L'épicarde se forme à partir de l'organe proépicardique, émanation du septum transversum s'étendant de la paroi dorsale de l'embryon pour diviser les cavités péricardique et péritonéale par l'intermédiaire du diaphragme [32, 75]. L'organe proépicardique rentre en contact avec le myocarde près du pôle veineux (sinoatrial) du cœur, sous forme d'une couche unique de cellules épithéliales, repliée en forme de grappe de raisins autrement appelée villosités épicardiques [32, 76]. Le proépicarde finit par recouvrir l'ensemble du myocarde et de la cavité péricardique [75], en réponse à des facteurs d'adhésivité tels que le *vascular cell adhesion molecule* (VCAM-1) et l'α4-integrin [76]. L'inactivation de ces deux facteurs chez la souris empêche la formation de l'épicarde, et donc des coronaires. L'étape suivante est la transformation épithéliomésenchymateuse, qui transforme les cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses dépourvues de capacité d'adhésion et donc libres de migrer dans le tissu conjonctif en formation de l'espace sous-épicardique, puis dans des espaces nouvellement créés dans le myocarde en développement [75], en continuité avec les espaces subépicardiques [76]. La transformation épithéliomésenchymateuse est régulée par Friend of GATA-2 (FOG-2), un cofacteur de GATA-4 [77]. Les souris *knock-out* pour FOG-2 ont un épicarde bien développé, mais pas de vaisseaux coronaires. Elles présentent également un canal atrioventriculaire complet associé à une tétralogie de Fallot et à un amincissement du myocarde compact des ventricules [77]. Lors de la formation du cœur embryonnaire, les espaces intramyocardiques sont en continuité avec l'espace sous-épicardique mais, l'endocarde restant intact, il n'y a à aucun moment de connexion entre ces espaces et la cavité ventriculaire, autrement dit de sinusoïdes [76].

L'existence au cours du développement cardiaque de sinusoïdes ou communications entre les îlots épicardiques et les cavités ventriculaires reste toutefois très controversée. Pour certains, les sinusoïdes n'existent à aucun stade du développement cardiaque chez l'embryon humain ou murin [76, 78, 79] et n'existent donc qu'en tant qu'anomalies de connexion, dans les atrésies pulmonaires à septum intact notamment et dans les fistules coronarocardiaques. Néanmoins, une étude récente sur des chimères caille-poulet [80], corroborant les données plus anciennes de la littérature, affirme que de telles communications existent de façon transitoire chez l'embryon, disparaissant spontanément avec la maturation du myocarde ventriculaire et la disparition des espaces intertrabéculations. Elles persisteraient de façon pathologique en cas d'hyperpression ventriculaire (atrésie pulmonaire à septum intact), défaut de maturation du myocarde ventriculaire, ou en raison d'un développement anormal des coronaires (fistules coronarocardiaques). En fait, il semble bien que cette différence d'appréciation soit le résultat d'un processus de développement différent entre les oiseaux et les mammifères, soulignant à quel point on doit être prudent dans l'extrapolation des données animales à l'homme.

La coalescence des cellules mésenchymateuses, leur différenciation en cellules endothéliales et la formation de tubes endothéliaux conduisent à la formation d'un réseau vasculaire primitif à l'intérieur du myocarde [81]. Ce mécanisme (vasculogenèse) est régulé comme dans l'ensemble du système vasculaire par le VEGF et le *fibroblast growth factor* (FGF). Des interactions réciproques entre l'endothélium et le mésenchyme recrutent et transforment les cellules mésenchymateuses en cellules musculaires lisses, péricytes et fibroblastes pour former les veines et artères coronaires définitives à partir du plexus coronaire primitif, par angiogenèse et remodelage. L'angiogenèse est régulée par VEGF et l'angiopoïétine 1 (Ang1) et son récepteur Tie-2 [82]. Les vaisseaux coronaires définitifs apparaissent d'abord dans l'épicarde du sillon auriculoventriculaire, et s'étendent ensuite à la fois vers l'apex et vers l'origine des gros vaisseaux, où ils forment un cercle périartériel [78]. La connexion des veines coronaires au sinus coronaire précède la connexion artérielle des artères coronaires à l'aorte, qui s'effectue vers 60 jours de vie intra-utérine. La différenciation artères-veines est visible dès le début de l'angiogenèse [83]. Les cellules endothéliales artérielles expriment un ligand transmembranaire nommé

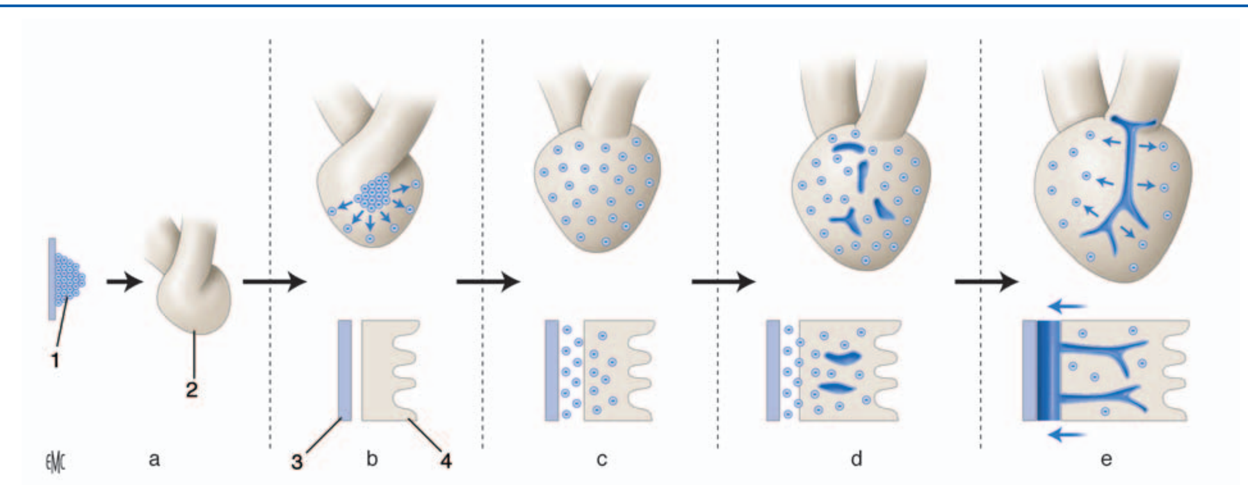


Figure 18. Formation des artères coronaires. En haut, expansion de l'organe proépicardique couvrant la surface du cœur ; en bas, migration et différenciation cellulaire (modifié d'après [75]). a : expansion de l'organe proépicardique ; b : formation de l'épicarde ; c : transformation épithéliomésenchymateuse ; d : développement du plexus capillaire ; e : développement des artères coronaires. 1. Organe proépicardique ; 2. cœur ; 3. épicarde ; 4. myocarde.

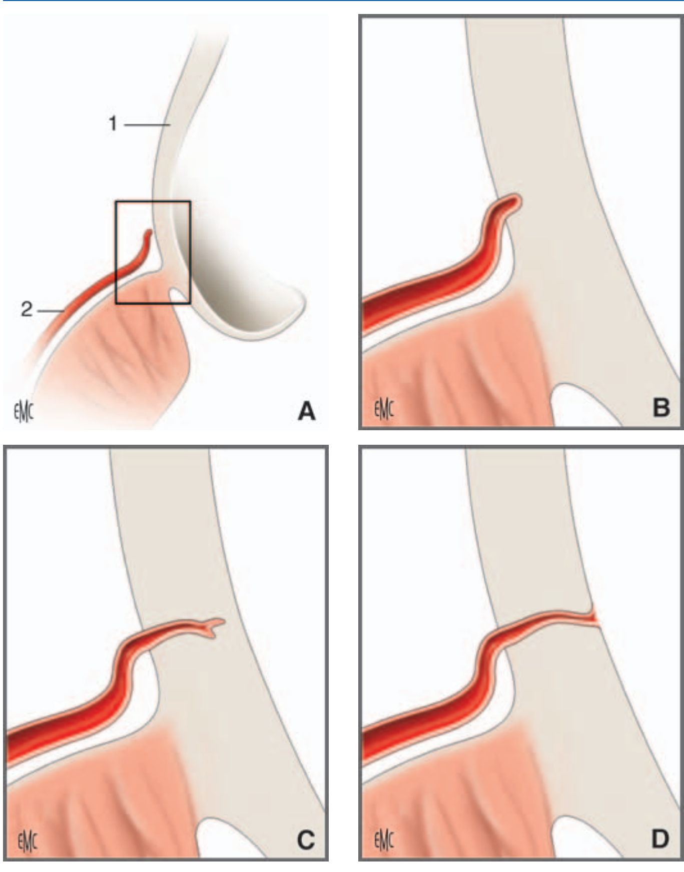


Figure 19. Pénétration des artères coronaires dans l'aorte (modifié d'après [87]). 1. Aorte ; 2. coronaire.
A. Cercle périartériel.
B. Début de pénétration d'un cordon vasculaire dans la paroi de l'aorte.
C. Le cordon vasculaire acquiert une lumière en pénétrant la paroi aortique.
D. Ouverture de l'artère coronaire dans la lumière de l'aorte.

ephrin-B2, tandis que les cellules veineuses expriment son récepteur Eph-B4 [83]. L'interaction entre ephrin-B2 et Eph-B4 inhibe la prolifération des cellules veineuses [84], probablement par l'intermédiaire de Ang1 et de VEGF. VEGF favorise l'expression d'ephrin-B2 dans les cellules endothéliales [85] et Ang1 activerait le signal ephrin-Eph [86]. La distribution asymétrique des cellules endothéliales induite par VEGF en faveur des cellules artérielles pourrait être modulée par angiopoïétine 2 (Ang2), l'antagoniste de Ang1, rétablissant l'équilibre entre artères et veines [78].

Les vaisseaux du cercle périartériel pénètrent la racine de l'aorte à angle droit, par des phénomènes d'apoptose localisée [87, 88]. Il est maintenant bien établi, depuis les travaux de Bogers en 1989 [87], que les coronaires ne naissent pas de l'aorte par évagination (*outgrowth*) comme on le pensait auparavant. Au contraire, ce sont les vaisseaux issus du plexus capillaire dans sa portion périartérielle qui vont pénétrer l'aorte (*ingrowth*) en deux points, perpendiculairement à la paroi, traversant l'adventice puis la media pour s'ouvrir dans la lumière de l'aorte (Fig. 19). Plusieurs ébauches vasculaires, sorte de cordons de cellules endothéliales, traversent ainsi la paroi aortique, et fusionnent pour donner les artères coronaires définitives, acquérant une lumière par développement d'une media et d'une adventice [89]. Le point de pénétration dans l'aorte forme ainsi les ostia coronaires. D'après une étude anatomique, Chiu [90] conclut que la disposition coronaire dépend de la relation spatiale entre les gros vaisseaux. Les coronaires issues du sillon interventriculaire, du sillon auriculoventriculaire, et du cercle périartériel, perforent l'aorte au point le plus proche de leur origine épicardique, en fonction de la position de l'aorte par rapport à l'artère pulmonaire, après la septation du truncus [90].

Qu'ils soient situés dans l'aorte ou dans l'artère pulmonaire, les ostia coronaires sont toujours situés dans les sinus adjacents à ceux de l'autre gros vaisseau (*facing sinuses*). Pour Hutchins [78], ces deux sinus auraient une configuration particulière, caténoïdale ou en forme de selle, c'est-à-dire convexe vers l'intérieur en leur centre, les autres sinus ayant au contraire une forme convexe vers l'extérieur. Cette forme particulière produirait une augmentation de la tension pariétale dans ces deux sinus, favorisant la pénétration de l'aorte par les capillaires à ce niveau. Cette région pourrait surtout contenir des facteurs angiogéniques qui contrôleraient la pénétration de l'aorte par les vaisseaux péritruncaux [91]. Chez la souris, l'inactivation du gène *connexine 43* conduit à des anomalies de position ou de forme des ostia coronaires : présence d'un ostium dans le sinus non coronaire, coronaires intramurales, ostium coronaire unique, sténose ostiale [92].

Les cellules de la crête neurale jouent un rôle dans l'organisation (*patterning*) des artères coronaires mais ne leur fournissent pas de cellules [93]. En revanche, l'aire cardiaque antérieure fournit des cellules musculaires lisses à la paroi des artères coronaires et contribue à leur pénétration dans l'aorte, les coronaires ayant besoin de ces cellules pour se connecter aux sinus de Valsalva adéquats. Les embryons de poulet ayant subi l'ablation de la partie droite de l'aire cardiaque antérieure ont des anomalies des ostia coronaires : deux ostia dans le même sinus, ostium coronaire unique, atrésie d'un ostium [29].

■ Développement des arcs aortiques et des artères pulmonaires

Formation des arcs aortiques

Les arcs branchiaux, qui vont contribuer à la formation du cou et de la face, apparaissent à la 4e et à la 5e semaine de vie intraembryonnaire. Chaque arc branchial est constitué d'un axe mésenchymateux, d'origine à la fois locale et provenant des cellules de la crête neurale par migration. Chaque arc branchial reçoit son nerf crânien et son artère. Ces artères, qui constituent les arcs aortiques, proviennent du sac aortique et traversent le mésenchyme des arcs branchiaux pour se terminer dans les aortes dorsales. Ces arcs apparaissent successivement dans un ordre craniocaudal mais ne sont jamais tous présents simultanément. Il apparaît ainsi six paires d'artères branchiales, correspondant aux six arcs branchiaux. Au cours du développement ultérieur, leur disposition se modifie et certaines régressent [6].

L'article de référence dans ce domaine reste celui de Congdon en 1922, qui a étudié la formation des arcs aortiques à partir d'embryons humains [94].

Les éléments principaux à partir desquels vont se développer les arcs aortiques sont : le sac aortique, qui fait suite au conotruncus, les arcs artériels et les deux aortes dorsales. Celles-ci, sous forme de deux structures paires, sont les premiers vaisseaux embryonnaires, apparaissant dès la 4e semaine de vie intra-utérine (23 jours). À 28 jours les deux aortes dorsales se rapprochent en raison de la croissance luminale et fusionnent sur la ligne médiane pour former un vaisseau unique, l'aorte dorsale. Cette fusion progresse à la fois dans le sens cranial et dans le sens caudal, à partir du point d'origine.

Au stade du tube cardiaque, l'extrémité distale (céphalique) de l'ébauche cardiaque se bifurque en deux vaisseaux symétriques, les premiers arcs artériels droit et gauche, appelés aussi aortes ventrales, qui sont situées en avant et de chaque côté de l'intestin primitif et se continuent par les aortes dorsales. Les premiers arcs artériels sont enfouis dans les arcs branchiaux, et se forment, comme toutes les structures vasculaires de l'organisme, à partir d'îlots sanguins arrangés en un réseau plexiforme, qui s'agrègent pour former de petits vaisseaux sanguins dont la coalescence forme des vaisseaux plus gros tels les arcs artériels. Le sac aortique, situé donc entre le truncus et les premiers arcs artériels, ne contient pas de gelée cardiaque ni de

crêtes endocardiques, à la différence du conotruncus. C'est une structure évolutive [95] qui apparaît initialement comme un léger renflement à la jonction des premiers arcs et du truncus. Il atteint son plus grand développement lorsqu'il donne naissance aux troisième, quatrième puis sixième arcs aortiques, juste avant de se diviser en aorte et artère pulmonaire. La séparation du sac aortique en deux parties, aortique et pulmonaire, se fait avant la fin du « stade branchial » et commence immédiatement après l'apparition du sixième arc.

Vers le 27e jour, peu de temps après la formation du troisième arc aortique, le premier arc aortique a involué, ne persistant que sous la forme d'une petite artère, l'artère maxillaire interne. Le deuxième arc disparaît peu après, alors que le troisième arc est bien développé et que les quatrième et sixième arcs sont en formation. Seules en persistent deux petites artères, les artères de l'os hyoïde et de l'étrier, perdues dans les plexus de la région sous-pharyngée. Entre le 29e et le 31e jour, les deux premiers arcs ont disparu, alors que les quatrième et sixième arcs sont bien développés. Le troisième arc aortique participe à la formation des carotides primitives et de la portion proximale des carotides internes. La portion distale des carotides internes dérive de la partie craniale des aortes dorsales. Le quatrième arc a des destinées différentes à droite et à gauche. À droite, la portion distale de l'aorte dorsale disparaît, mais le quatrième arc persiste en continuité avec la septième artère intersegmentaire, donnant naissance à la partie proximale de l'artère sous-clavière droite. À gauche, le quatrième arc donne naissance à la partie de la crosse aortique définitive entre l'origine de la carotide primitive gauche et le canal artériel, restant en continuité avec l'aorte dorsale gauche, qui devient l'aorte descendante. Le cinquième arc est inconstant (un peu plus de 50 % des embryons selon Congdon), et, quand il existe, régresse de toute façon très rapidement. Le sixième arc aortique, encore appelé « arc pulmonaire », apparaît vers le milieu de la 4e semaine. La portion antérieure, ou proximale, de ces arcs fusionne sur la ligne médiane pour donner naissance, avec le sac aortique, au tronc de l'artère pulmonaire. À droite, son segment proximal ou antérieur devient la partie proximale de l'artère pulmonaire droite, alors que le segment postérieur ou distal disparaît. À gauche, la portion antérieure involue, alors que la portion postérieure devient le canal artériel.

D'autres modifications vont survenir ensuite, résultant des changements de direction des flux sanguins dans les arcs aortiques, aboutissant à des interruptions ou à des changements de position de certains segments artériels, et de la descente du cœur dans le thorax. Ces modifications aboutissent à la disposition définitive des gros vaisseaux et des vaisseaux du cou.

Quatre segments artériels sont le siège d'interruptions (Fig. 20). La partie distale du sixième arc droit disparaît la première (« arc pulmonaire droit »), laissant la place aux vaisseaux pulmonaires. De chaque côté de la ligne médiane, l'aorte dorsale s'oblitère entre le troisième et le quatrième arc. Le flux sanguin dans le troisième arc est donc dirigé exclusivement vers la région céphalique, alors que celui dans le quatrième arc se distribue au reste du corps [96]. L'aorte dorsale droite s'oblitère et disparaît à sa partie caudale après l'origine de la septième artère intersegmentaire droite, qui devient l'artère sous-clavière droite. Enfin, les six premières artères intersegmentaires sont interrompues, et les vaisseaux collatéraux qui les reliaient entre elles selon un trajet parallèle à celui de l'aorte deviennent les artères vertébrales. Le flux dans les artères vertébrales est maintenu à partir de la septième artère intersegmentaire, qui forme la partie distale de l'artère sous-clavière à droite, et sa totalité à gauche (Fig. 21).

Les troisièmes arcs se repositionnent de façon à naître au niveau de la jonction entre les quatrièmes arcs et le sac aortique.

Descente du cœur dans le thorax

À un stade très précoce de l'embryogenèse, le truncus se trouve à une distance d'environ deux segments (équivalents de deux vertèbres) en amont du premier somite. Dans le cœur définitif, les dérivés du truncus se trouvent au niveau de la cinquième vertèbre thoracique, ce qui correspond à une distance de 13 vertèbres. Cette migration se produit en deux phases : une phase lente (embryon 2-14 mm) et une phase rapide (embryon 14-17 mm). Durant cette dernière phase, le quatrième arc migre du niveau de la première vertèbre cervicale au niveau de la quatrième ou cinquième vertèbre thoracique [95, 96]. Cette descente du cœur dans le thorax s'accompagne de

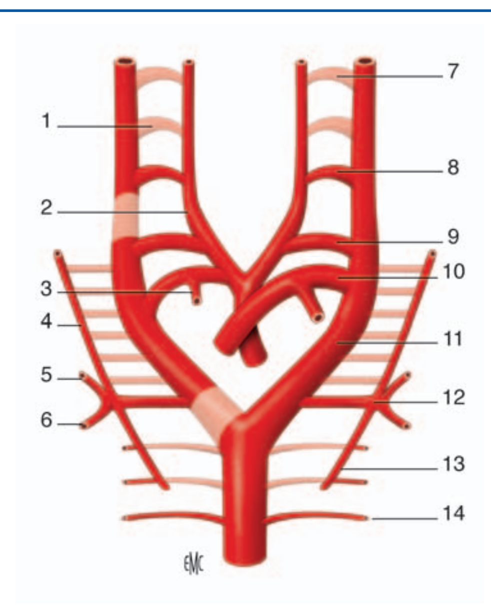


Figure 20. Système des arcs aortiques embryonnaires. Les arcs destinés à disparaître sont indiqués en pointillés (modifié d'après [6]). 1. Deuxième arc aortique ; 2. aorte ventrale ; 3. artère pulmonaire droite ; 4. artère vertébrale ; 5. artère sous-clavière droite ; 6. artère mammaire interne ; 7. premier arc aortique ; 8. troisième arc aortique ; 9. quatrième arc aortique ; 10. sixième arc aortique ; 11. aorte dorsale ; 12. septième artère intercostale intersegmentaire ; 13. artère intercostale supérieure ; 14. artère intercostale.

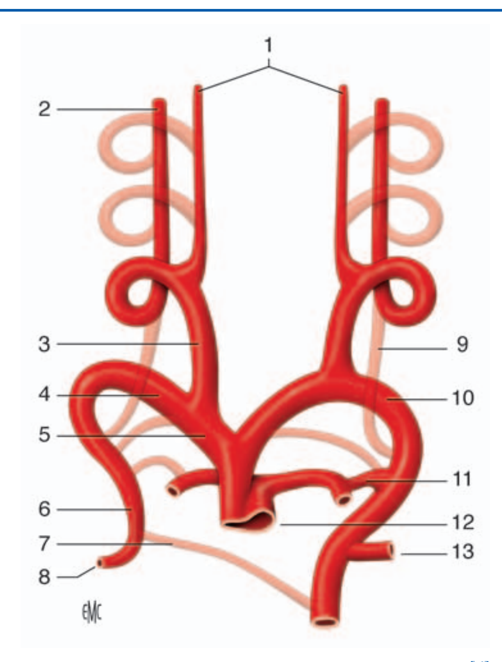


Figure 21. Formation des arcs aortiques (modifié d'après [6]). 1. Artères carotides externes ; 2. artère carotide interne ; 3. artère carotide primitive ; 4. artère sous-clavière droite ; 5. tronc artériel brachiocéphalique ; 6. septième artère segmentaire ; 7. aorte dorsale oblitérée ; 8. septième artère intersegmentaire droite ; 9. canal carotidien ; 10. crosse aortique ; 11. canal artériel ; 12. artère pulmonaire ; 13. septième artère intersegmentaire gauche.

changements dans la forme des artères, aboutissant à la disposition définitive des vaisseaux cervicaux. L'aorte dorsale gauche est raccourcie de la longueur de quatre corps vertébraux entre le sixième arc et l'artère sous-clavière, amenant le canal artériel (résidu du sixième arc gauche) au même niveau que cette dernière. L'aorte dorsale droite se retrouve étirée et dégénère. Enfin, la portion initiale des troisième et quatrième arcs droits s'allonge pour devenir le tronc artériel brachiocéphalique et migre vers la carotide primitive gauche, se situant donc au sommet de la crosse aortique. La portion ventrale du quatrième arc, interposée entre le tronc artériel brachiocéphalique et la jonction avec le sixième arc est largement résorbée.

L'aorte définitive est donc formée à partir de quatre segments embryonnaires (Fig. 21) :

- le premier, entre la valve aortique et la carotide primitive gauche, dérivé du sac aortique ;
- le second, entre la carotide primitive gauche et l'origine du canal artériel, dérivée du quatrième arc aortique gauche ;
- le troisième, entre l'origine du canal artériel et l'artère sous-clavière gauche, dérivée des segments somitiques 3 à 7 de l'aorte dorsale gauche ;
- le quatrième, au-dessous de l'artère sous-clavière gauche, provenant de la fusion des deux aortes dorsales.

L'artère sous-clavière droite dérive de la septième artère intersegmentaire droite, d'une portion de l'aorte dorsale droite, et du quatrième arc droit. L'artère sous-clavière gauche provient de la septième artère intersegmentaire gauche. Les carotides primitives gauche et droite dérivent du troisième arc, et le tronc artériel brachiocéphalique de l'origine des troisième et quatrième arcs aortiques droits [95].

Mécanismes étiologiques de la formation des arcs aortiques

Les cellules de la crête neurale cardiaque migrent à travers les arcs aortiques pour atteindre le conotruncus. Leur rôle dans la formation normale de ceux-ci est donc déterminant. De fait, une microdélétion *22q11* est retrouvée dans 24 % des anomalies des arcs aortiques isolées, et dans 67 % des anomalies des arcs aortiques associées à une sténose ou à une atrésie des artères pulmonaires proximales [97]. Les cellules de la crête neurale cardiaque apportent l'information positionnelle aux arcs aortiques via les gènes *Hox*, dont l'expression est différente dans le sixième arc et dans les troisième et quatrième arcs : l'expression de *HoxB5* est spécifique de la partie distale du sixième arc, futur canal artériel. Le gène *Pitx2c*, gène de latéralisation, régule le développement asymétrique des arcs aortiques, en favorisant leur partie gauche, en particulier le sixième arc dont dérive le canal artériel [98]. D'autres gènes, tels *Tbx1*, gène responsable de la microdélétion *22q11*, sont impliqués dans la formation, la croissance et le remodelage des arcs pharyngés. L'*endothelin converting enzyme* (Ece1) favorise la régression des arcs aortiques proximaux, et la croissance des arcs distaux.

En résumé

Le premier arc involue, le deuxième également. Le troisième arc participe à la formation des carotides primitives et de la portion proximale des carotides internes. Le quatrième arc persiste à droite, et en continuité avec la septième artère intersegmentaire, forme la partie proximale de l'artère sous-clavière droite. À gauche, il donne naissance à la crosse aortique, en continuité avec l'aorte dorsale gauche qui devient l'aorte descendante. Le cinquième arc involue. Le sixième arc donne naissance à la portion proximale des artères pulmonaires et au canal artériel.

■ Développement du système veineux systémique

L'embryon de 4 mm (Horizon XII) possède trois paires de veines principales (Fig. 22) : deux systèmes veineux à l'origine extraembryonnaires, les veines vitellines ou omphalomésentériques, qui drainent le sang du sac vitellin vers le sinus venosus, et les veines ombilicales, qui prennent naissance dans les villosités choriales et ramènent à l'embryon le sang oxygéné à travers le placenta ; et le système de drainage veineux principal, les veines cardinales, qui drainent le corps de l'embryon proprement dit [6].

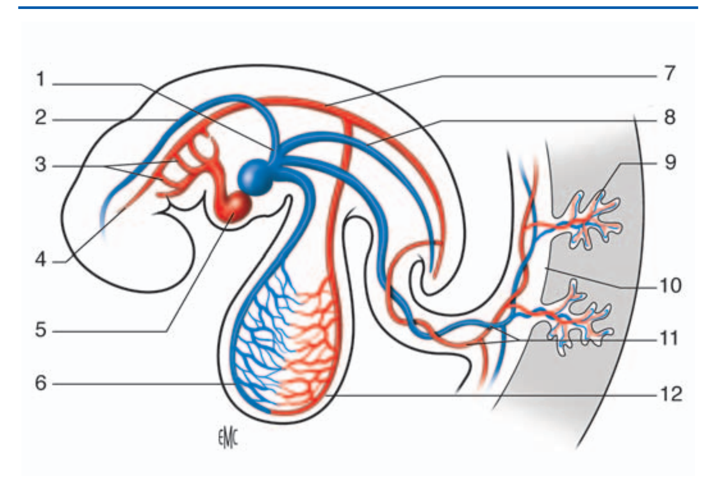


Figure 22. Circulation veineuse intra- et extraembryonnaire à la fin de la 4e semaine de vie intra-utérine. 1. Veine cardinale commune ; 2. veine cardinale antérieure ; 3. arcs aortiques ; 4. artère carotide interne ; 5. cœur ; 6. veine vitelline ; 7. aorte dorsale ; 8. veine cardinale postérieure ; 9. villosité choriale ; 10. chorion ; 11 veines et artères ombilicales ; 12. artère vitelline (Modifié d'après [6].).

Veines vitellines

Ce sont les premières veines à apparaître. Elles prennent naissance dans le mésoderme de la splanchnopleure, dans la paroi de la vésicule vitelline. Elle forment un plexus veineux autour de l'anse intestinale primitive ou futur duodénum, puis entrent dans le septum transversum avant de former, avec les veines ombilicales, le sinus veineux primitif (Fig. 23A). Les veines vitellines, structures paires à l'origine, se développent en dedans des veines ombilicales. Au niveau du septum transversum, leur trajet est interrompu par la prolifération des cordons hépatiques, conduisant à la formation d'un important réseau veineux, les sinusoïdes intrahépatiques (Fig. 23B). La portion proximale de ces veines est aussi appelée canaux hépatocardiaques. Avec l'involution de la corne gauche du sinus veineux, la veine vitelline gauche disparaît, et la circulation de la moitié gauche du foie est reprise par la veine vitelline droite, qui s'élargit progressivement pour devenir la portion sus-hépatique de la veine cave inférieure (Fig. 23C). Le plexus entourant le duodénum fusionne pour donner naissance à la veine porte. La portion distale de la veine vitelline droite devient la veine mésentérique supérieure. La portion distale de la veine vitelline gauche involue (Fig. 23D).

Veines ombilicales

Les veines ombilicales, initialement paires dans les villosités choriales, fusionnent pour ne former qu'une seule veine dans le cordon ombilical, puis se dédoublent à nouveau à l'entrée dans l'embryon. Au début, les veines ombilicales passent de chaque côté du foie mais rapidement des connexions se forment avec les sinusoïdes intrahépatiques (Fig. 23B). Dès 26 jours de vie intra-utérine, tout le sang veineux ombilical passe à travers le foie, et les portions proximales des veines ombilicales, situées entre le sinus veineux et le foie, ont disparu. Le reste de la veine ombilicale droite disparaît également, et la majorité du sang du placenta arrive aux sinusoïdes hépatiques par la veine ombilicale gauche. Lorsque la corne droite du sinus veineux devient

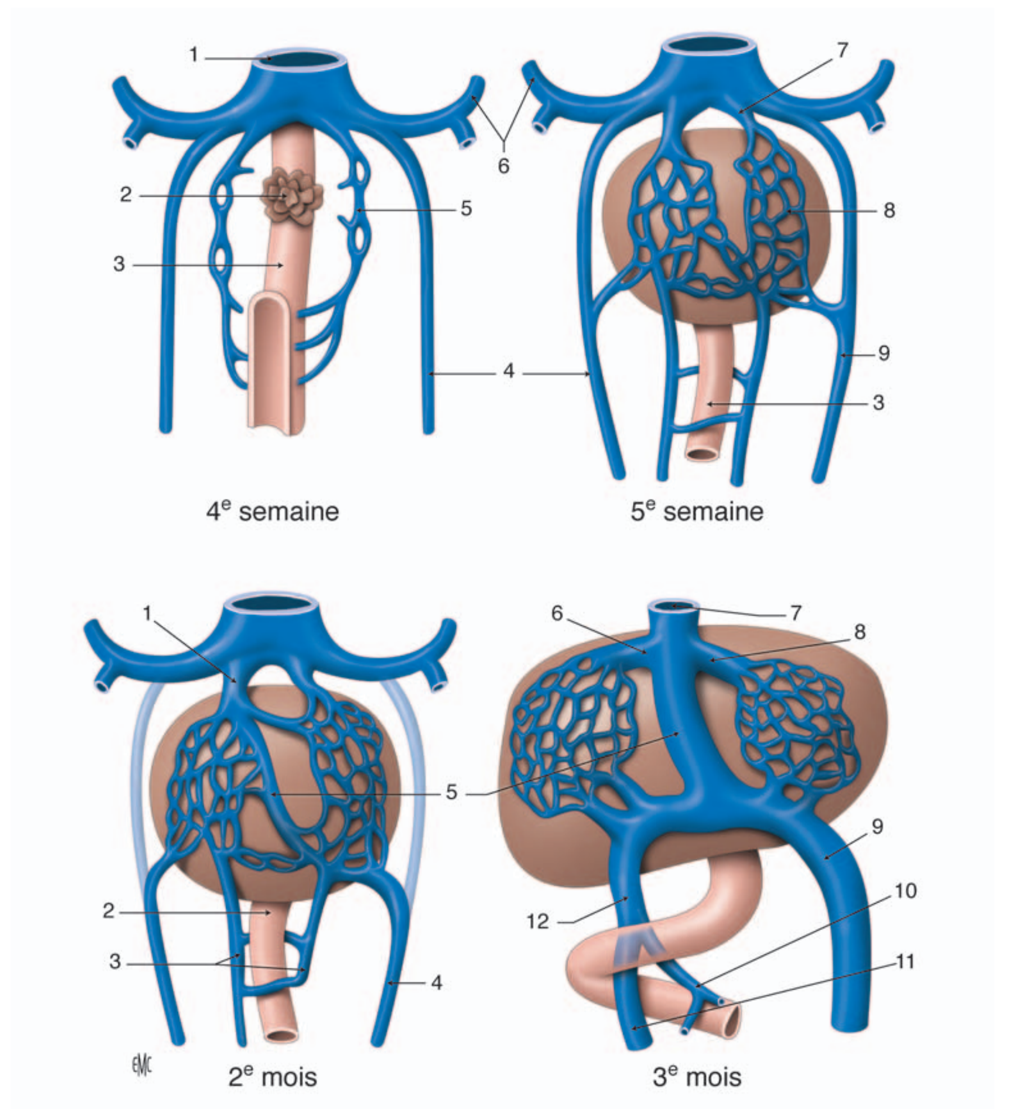


Figure 23. Développement des veines vitellines et ombilicales (modifié d'après [6]).
4e et 5e semaines. 1. Sinus veineux ; 2. bourgeon hépatique ; 3. duodénum ; 4. veines cardinales ; 5. veine vitelline gauche ; 6. veine ombilicale ; 7. canal hépatocardiaque ; 8. sinusoïdes hépatiques ; 9. veine ombilicale gauche.
Deuxième et troisième mois. 1. Canal hépatocardiaque droit ; 2. duodénum ; 3. veines vitellines ; 4. canal veineux d'Arantius ; 5. veine ombilicale gauche ; 6. veine sus-hépatique (vitelline droite) ; 7. veine porte ; 8. portion hépatique de la veine cave inférieure ; 9. veine sus-hépatique ; 10. veine ombilicale gauche ; 11. veine splénique ; 12. veine mésentérique supérieure.

dominante, une communication directe, créée par un élargissement des sinusoïdes hépatiques, se crée entre la veine ombilicale gauche et le canal hépatocardiaque droit (future portion sus-hépatique de la veine cave inférieure) : le ductus venosus, ou canal veineux d'Arantius, qui permet au sang veineux placentaire de court-circuiter le foie (Fig. 23C, D). Ce canal s'oblitère à la naissance pour former le ligament veineux hépatique, et la veine ombilicale gauche s'oblitère également pour former le ligament rond.

Veines cardinales

Principal système de drainage veineux de l'embryon, les veines cardinales sont constituées par les veines cardinales antérieures ou précardinales, drainant la partie céphalique de l'embryon, et les veines cardinales postérieures drainant la partie caudale de l'embryon et apparaissant un peu plus tard. De chaque côté, les veines antérieure et postérieure se rejoignent pour former la veine cardinale commune ou canal de Cuvier, avant de pénétrer dans le sinus veineux juste en dehors des veines ombilicales.

Développement des veines cardinales antérieures

La partie distale des veines cardinales antérieures droite et gauche se développe en même temps que le cerveau, donnant naissance aux sinus veineux intracrâniens (sagittal, sigmoïde et caverneux) et aux veines jugulaires internes. Les veines jugulaires externes se développent beaucoup plus tardivement, à partir du plexus veineux facial. Les veines des membres supérieurs se drainent initialement par l'intermédiaire d'une veine intersegmentaire dans la veine cardinale postérieure. Avec la descente du cœur dans le thorax, les membres supérieurs sont plus haut situés et la veine intersegmentaire se draine dans la veine cardinale antérieure ; elle persistera sous le nom de veine sous-clavière.

Relativement tard dans la formation de l'embryon, vers 7 semaines de vie intra-utérine, une anastomose se développe entre les veines cardinales antérieures, qui donne naissance au tronc veineux innominé ou tronc veineux brachiocéphalique (Fig. 24). La plupart du sang provenant du côté gauche de la tête et du cou est ainsi dévié vers la droite, conduisant à l'involution de la partie distale de la veine cardinale commune gauche (sa persistance : veine cave supérieure gauche). La partie proximale de la veine cardinale commune gauche et la partie proximale de la corne gauche du sinus veineux deviennent le sinus coronaire. Entre les deux ne subsiste qu'un cordon fibreux, le ligament de Marshall (Fig. 24). La partie terminale de la veine cardinale postérieure gauche et une petite partie de la veine cardinale antérieure gauche qui se jette dans le tronc

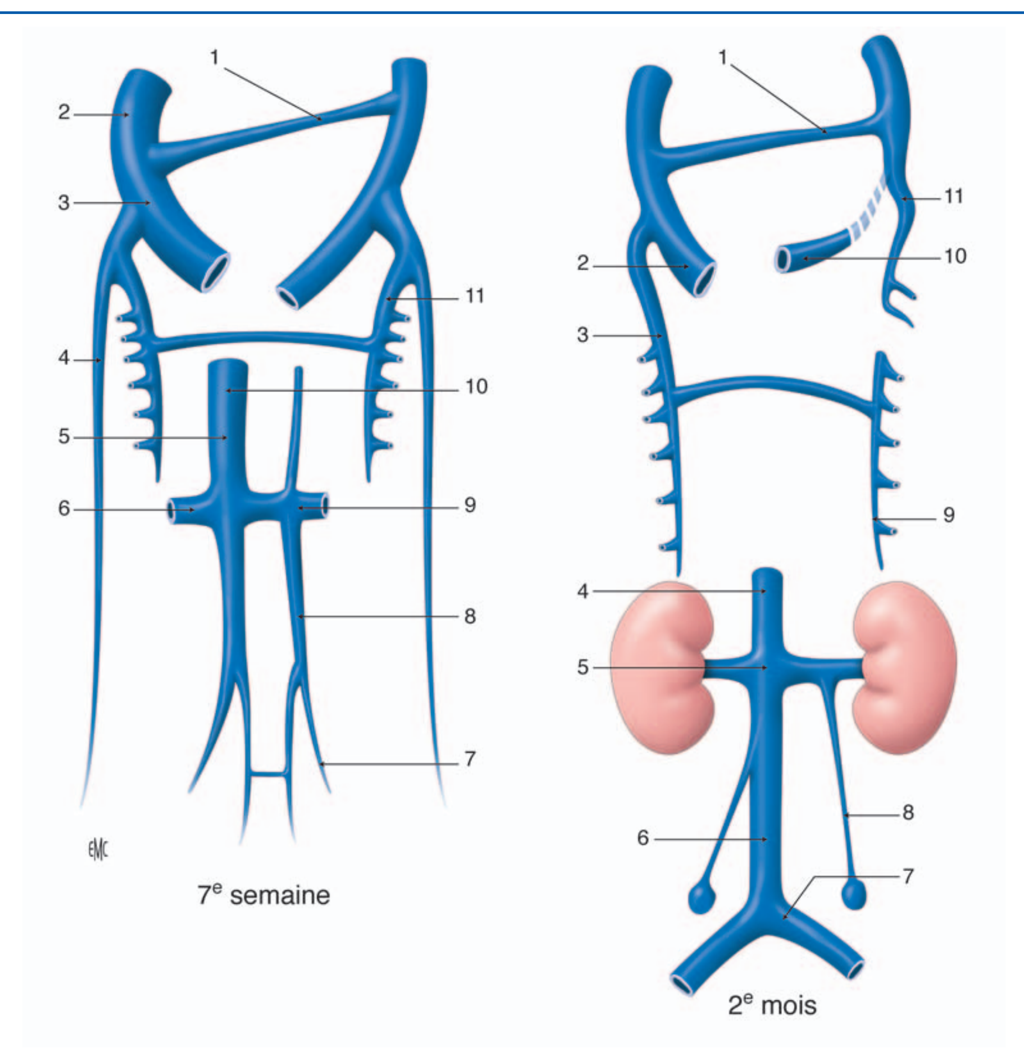


Figure 24. Développement de la veine cave inférieure, de la veine azygos et de la veine cave supérieure (modifié d'après [6]).
7e semaine. 1. Anastomose des veines cardinales antérieures ; 2. veine cardinale antérieure ; 3. veine cardinale commune ; 4. veine cardinale postérieure ; 5. veine sous-cardinale ; 6. segment pararénal de la veine cave inférieure ; 7. veine supracardinale ; 8. segment hépatique veine cave inférieure ; 9. veine rénale gauche ; 10. veine gonadique gauche ; 11. veine sacrocardinale.
À terme. 1. Tronc brachiocéphalique veineux gauche ; 2. veine cave supérieure ; 3. veine azygos ; 4. segment hépatique ; 5. segment pararénal ; 6. segment sacrorénal ; 7. veine intercostale supérieure gauche ; 8. sinus coronaire ; 9. veine hémiazygos ; 10. veine spermatique gauche ; 11. veine iliaque primitive gauche.

veineux innominé subsistent sous la forme d'un petit vaisseau, la veine intercostale supérieure gauche. La veine intercostale supérieure droite se draine dans la veine azygos. La veine cave supérieure droite définitive est formée par la partie proximale de la veine cardinale antérieure droite et la veine cardinale commune droite. La division entre ces deux segments originels est marquée par l'abouchement de la veine azygos, dont la partie proximale dérive de la partie proximale de la veine cardinale postérieure droite.

Développement des veines cardinales postérieures

Il est beaucoup plus complexe.

Initialement, l'extrémité caudale de l'embryon est drainée par deux veines cardinales postérieures longitudinales et symétriques, en dehors et en arrière du mésonéphros ou corps de Wolff (deuxième ébauche rénale). Entre la 5e et la 7e semaine du développement, apparaissent trois groupes de veines supplémentaires : les veines sous-cardinales, les veines sacrocardinales et les veines supracardinales.

Les veines sous-cardinales apparaissent en dedans du mésonéphros, en position paramédiane. Des anastomoses se forment alors de chaque côté entre la veine cardinale postérieure et la veine sous-cardinale correspondante. Avec la croissance du mésonéphros, les veines sous-cardinales droite et gauche se rapprochent et une anastomose se forme entre elles, en avant de l'aorte, qui donne naissance à la veine rénale gauche (Fig. 25). La veine sous-cardinale gauche involue, à l'exception de sa partie distale qui devient la veine gonadique gauche. Le sang veineux du côté gauche est donc dérivé vers la veine sous-cardinale droite qui devient le segment pararénal de la veine cave inférieure, situé entre l'abouchement de la veine rénale gauche et le foie. Dans le même temps, une nouvelle anastomose veineuse, née de la confluence des sinusoïdes intrahépatiques, permet la continuité du segment pararénal de la veine cave inférieure avec son segment sus-hépatique, dérivé de la veine vitelline droite, en formant le segment intrahépatique de la veine cave inférieure. Si l'anastomose entre les deux veines sous-cardinales ne se développe pas normalement, le retour veineux de la partie inférieure du corps ne se dirigera pas vers la portion intrahépatique de la veine cave inférieure mais d'autres chenaux veineux se développeront, aboutissant à une « continuité azygos de la veine cave inférieure ».

Les veines sacrocardinales vont drainer le sang veineux des membres inférieurs. L'anastomose entre la veine sous-cardinale droite et ces veines va former le segment distal de la veine cave inférieure (Fig. 24A). L'anastomose entre les veines sacrocardinales elles-mêmes donne naissance à l'artère iliaque primitive gauche. La veine sacrocardinale gauche en aval de cette anastomose et l'anastomose entre la veine sacrocardinale gauche et la veine sous-cardinale gauche disparaissent.

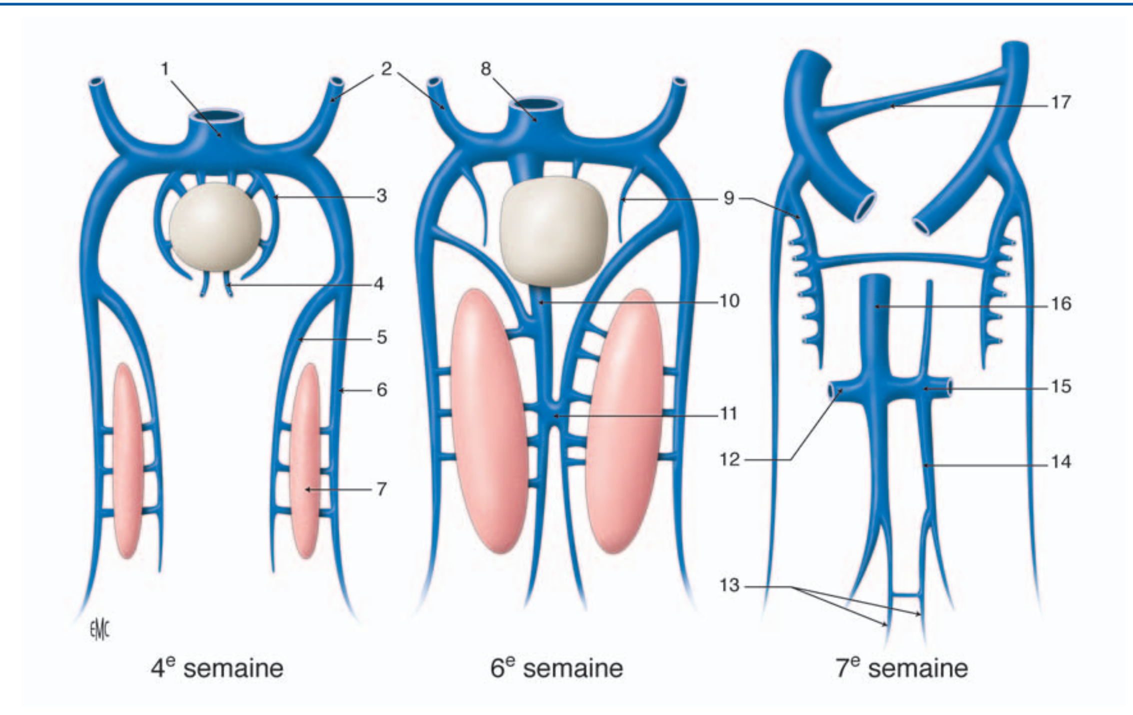


Figure 25. Développement de la veine cave inférieure, de la veine azygos et de la veine cave supérieure (modifié d'après [24]).
1. Veine cardinale commune ; 2. veines cardinales antérieures ; 3. veine ombilicale ; 4. veine vitelline ; 5. veine sous-cardinale ; 6. veine cardinale postérieure ; 7. mésonéphros ; 8. sinus veineux ; 9. veines supracardinales ; 10. anastomose veines sous-cardinale et vitelline ; 11. anastomose veine sous-cardinale ; 12. segment rénal veine cave inférieure ; 13. veines sacrocardinales ; 14. anastomose entre veines cardinales antérieures ; 15. segment hépatique de la veine cave inférieure ; 16. veine rénale gauche ; 17. veine gonadique gauche.

Après l'involution des veines cardinales postérieures (chez l'embryon de 6 semaines), les veines supracardinales se développent et reprennent leur fonction, en drainant le sang veineux des parois thoracique et lombaire du corps par l'intermédiaire des veines intercostales. Dans la région thoracique, les veines intersegmentaires qui se drainaient dans les veines cardinales postérieures se drainent dans les veines supracardinales et des anastomoses se développent entre les veines supracardinales droite et gauche, passant en arrière de l'aorte et en avant de la colonne vertébrale. Dans la région lombaire, les veines supracardinales s'anastomosent avec les veines sous-cardinales en amont de l'anastomose inter-sous-cardinale, et avec les veines sous-cardinales.

Du côté gauche, la veine supracardinale est interrompue entre les troisième et quatrième artères intersegmentaires (Fig. 24B). Les deuxième et troisième veines intersegmentaires se drainent donc dans la veine intercostale supérieure gauche, cette dernière provenant à la fois de la veine supracardinale gauche, de la partie proximale de la veine cardinale postérieure gauche, et de la partie de la veine cardinale antérieure gauche située entre l'abouchement de la veine cardinale postérieure et du tronc veineux innominé. Les quatrième à septième ou huitième veines intercostales se drainent dans la veine supracardinale gauche, qui se draine par une anastomose transversale dans la veine azygos. Les huitième à onzième veines intercostales se drainent dans la veine supracardinale gauche pour former la veine hémiazygos, qui se draine aussi dans la veine azygos.

À droite, les deuxième et troisième veines intercostales se drainent dans la veine azygos par l'intermédiaire d'une veine similaire, intercostale supérieure droite. Les quatrième à onzième veines intercostales droites se drainent dans la veine supracardinale droite ; qui, avec la partie proximale de la veine cardinale postérieure, forme la veine azygos.

■ Conclusion

La compréhension des diverses étapes du développement cardiaque a fait un bond considérable en 2001 avec la découverte du second champ cardiaque. De nombreux gènes gouvernant certaines de ces étapes sont maintenant identifiés, faisant espérer une meilleure compréhension des cardiopathies congénitales et entrevoir des possibilités thérapeutiques. Néanmoins, l'on sait maintenant que chaque étape du développement normal résulte de l'action non d'un gène unique mais d'une cascade de gènes. D'autre part, la plupart de ces gènes et leurs effets ont été décrits chez la souris, et ne sont donc pas strictement superposables à l'homme [1]. L'avenir est dans l'identification des séquences génétiques dont une infime perturbation provoque un arrêt du développement ou une modification de celui-ci, et dont résulte, par des altérations cellulaires spécifiques qui restent à déterminer, la survenue d'une cardiopathie congénitale [99].

■ Références

[1] Wessels A, Sedmera D. Developmental anatomy of the heart: a tale of mice and man. *Physiol Genomics* 2003;**15**:165-76.

[2] Gruber PJ, Epstein JA. Development gone awry: congenital heart disease. *Circ Res* 2004;**94**:273-83.

[3] Kelly RG, Brown NA, Buckingham ME. The arterial pole of the mouse heart forms from Fgf10-expressing cells in the pharyngeal mesoderm. *Dev Cell* 2001;**1**:435-40.

[4] Waldo KL, Kumiski DH, Wallis KT, Stadt HA, Hutson MR, Platt DH, et al. Conotruncal myocardium arises from a secondary heart field. *Development* 2001;**128**:3179-88.

[5] Clark EB. Pathogenetic mechanisms of congenital cardiovascular malformations revisited. *Semin Perinatol* 1996;**20**:465.

[6] Langman J, Sadler TW. *Embryologie médicale*. Paris: Pradel; 1996.

[7] Mikawa T. Cardiac lineages. In: Harvey RP, Rosenthal N, editors. *Heart development*. San Diego: Academic Press; 1999. p. 19-33.

[8] Zaffran S, Frasch M. Early signals in cardiac development. *Circ Res* 2002;**91**:457-69.

[9] Srivastava D. Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. *Cell* 2006;**126**:1037-48.

[10] Olson EN. Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart. *Science* 2006;**313**:1922-7.

[11] Ramsdell AF. Left-right asymmetry and congenital cardiac defects: getting to the heart of the matter in vertebrate left-right axis determination. *Dev Biol* 2005;**288**:1-20.

[12] Yutzey KE, Bader D. Diversification of cardiomyogenic cell lineages during early heart development. *Circ Res* 1995;**77**:216-9.